

NEWS LETTER

No.94

2017 Dec.

日本がん予防学会 Japanese Association for Cancer Prevention(JACP)

CONTENTS

- 01 私のがん予防—イニシエーター細胞について
(小川 勝洋)
- 02 がん細胞のストレス抵抗性に関わる遺伝子 IER5 の発見
(大木理恵子)
- 03 がん幹細胞はエコドライブか?
(榎本 篤)
- 04 オルガノイド培養を用いた発がん過程再現モデルの構築
(筆宝 義隆)
- 05 PPAR γ agonist の発がん抑制効果と疫学調査の関係
(鈴木 周五)
- 05 炭酸脱水酵素 2 は膀胱癌における新しい浸潤関連因子である
(魏 民)
- 07 放射線発がんの予防研究
(柿沼志津子)
- 08 Raleigh EMGS 体験記
(楯村 春彦)
- 08 がん研究にも役立つ多様なラットリソース：ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat) のご紹介
(田中 美有)
- 09 がん化学予防と香川県
(横平 政直)
- 10 Vogelstein returns
(國安 弘基)
- 10 慢性炎症とわたし
(岡崎 泰昌)
- 12 第 25 回日本がん予防学会ご案内
- 12 編集後記
(豊國 伸哉)

私のがん予防—イニシエーター細胞について About initiated cells



小川 勝洋
旭川医科大学 名誉教授
Katsuhiko Ogawa (ogawak@asahikawa-med.ac.jp)

発癌過程はイニシエーター細胞の誕生に始まる。イニシエーター細胞とは発癌関連遺伝子の変異を持つ細胞で組織内にまれな頻度で発生し、それ自身は癌細胞ではないが、新たな変異が加わると癌細胞に進展する可能性を秘めた細胞である。イニシエーター細胞は、マウスの皮膚に DMBA のような発癌剤を 1 回塗布し、そのあとクロトン油を繰り返し塗布することによる 2 段階発癌実験 (図 1a) でその存在が指摘されていたが、どのような細胞がイニシエーター細胞に相当するのかわからなかった。一方、ラットやマウスに化学発がん物質を投与して誘発する肝発癌モデルでは、肝癌が発生する遙か前からある種の酵素の活性異常を示す酵素変異巣 (enzyme altered foci) と呼ばれる肝細胞の小集団が出現し、その性質が肝癌細胞に似ていることからイニシエーター細胞に相当すると考えられるようになった (図 1b)。私たちはそのような細胞が、肝

発癌過程でどのように振る舞って肝癌に進展するかに興味を持って研究して来た。この分野の多くの研究者の成果を自分なりにまとめると (図 1c)、(1) 選択増殖-イニシエーター細胞のもっとも重要な特徴はストレスに耐性な点で、正常の状態では組織中にじっと潜んでいるが、慢性肝障害により余儀なく肝再生が繰り返される環境下では、正常肝細胞の再生能が低下しているのに対してイニシエーター細胞は選択的に増殖して細胞集塊を形成する、(2) 微小環境形成-イニシエーター細胞は様々な生存・増殖因子を産生するために集団を形成すると周囲の正常肝組織と隔離された特殊な微小環境を形成し、それがイニシエーター細胞の生存・増殖をさらに有利にする、(3) 変異蓄積-イニシエーター細胞の集団が増大すると集団内にまれに新たな変異が起これ、これを重ねることにより複数の変異を持つ肝癌細胞が誕生することである。これらの要因のう

最も重要なものは(1)の「選択増殖」で、それにより(2)の「微小環境形成」と(3)の「変異蓄積」が可能になる。がん予防の観点からすると(1)の「選択増殖」が最も介入しやすい点であろう。すなわち人の肝がんのほとんどは慢性肝炎・肝硬変を背景に発生することからこれらの疾患はイニシエーター細胞に集団化するチャンスを与えて微小環境形成・変異蓄積を促進することになる。同様のことは、胃癌ではピロリ菌感染などによる慢性胃炎、肺癌では喫煙や大気汚染などによる慢性的肺傷害、食道癌では喫煙・アルコールなどによる慢性的粘膜傷害、子宮頸部がんではパピローマウイルス感染による子宮頸管炎などについても言えるであろう。B型肝炎ワクチンやC型肝炎に対する新しい治療薬、胃ピロリ菌除菌、禁煙運動、HPVワクチンなどの普及がそれぞれのがんの罹患率にどのように影響するかを見極めるには長い時間を要すると思われるが

その推移を見守りたい。しかし、個人的にできる臓器・組織をいつまでも若く、健康に保つ努力は、イニシエーター

細胞から癌細胞への進展を防ぐ最も重要な予防策であろう。

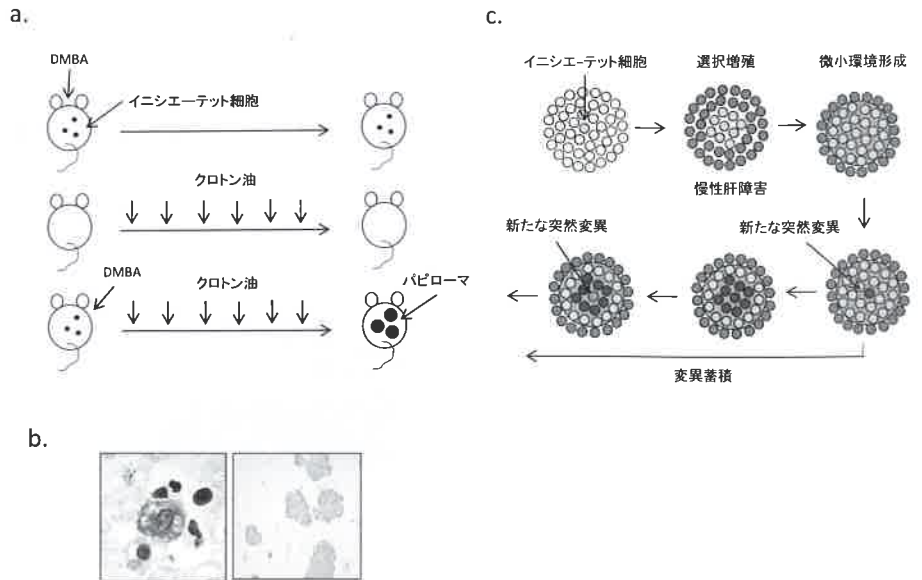


図1

a. マウス多段階発がん b. 酵素変異肝細胞 (GST-P 染色) — 一個の変異肝細胞 (左) と変異肝細胞の増殖による集団形成 (右) c. イニシエーター細胞の選択増殖、微小環境形成、変異蓄積

がん細胞のストレス抵抗性に関わる遺伝子 IER5 の発見 Identification of IER5-HSF1 pathway, that contributes to stress resistance of cancer cells

大木理恵子
国立がん研究センター研究所基礎腫瘍学ユニット 独立ユニット長
Rieko Ohki (rohki@ncc.go.jp)



がん細胞は常に低酸素や栄養不足などのストレスにさらされているが、多様な機構によって、その生存や増殖が図られている。転写活性化因子である HSF1 を活性化し、他のタンパク質を修復するタンパク質である HSP (ヒートショックプロテイン) を誘導することも、がん細胞がストレスから回復するために有する機構の一つである。我々は、この HSF1 と結合することで HSF1 を活性化して HSP を誘導する IER5 を発見した (図1)。

・多くのがんで IER5 の発現が上昇し、それに伴い HSP の発現も増加

さまざまな組織における IER5 の発現量を解析したところ、腎がん、大腸がん、膵がんなど複数のがんで上昇していたことを突き止めた (図2)。

また、ヒトがん細胞株に IER5 を過剰発現させ、細胞を回収し、マイクロアレイ発現解析によって発現が変化する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、IER5 を発現させた細胞では、IER5 を発現させなかった細胞と比較して、HSP ファミリーに属する複数の遺伝子の発現が増加していた。また、

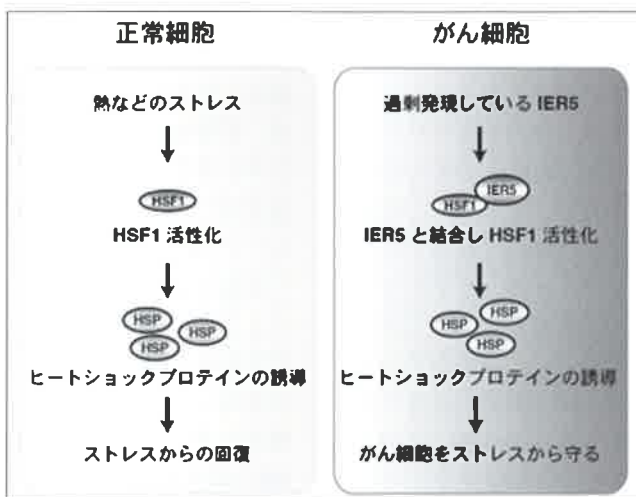


図1：正常細胞およびがん細胞におけるストレス応答
正常細胞では、ストレスを受けた細胞を正常に戻す機構、がんの予防とも関連すると考えられる機構が、がん細胞ではがん細胞のストレス抵抗性の獲得機構に利用されている。

IER5 をノックダウンすると HSP ファミリー遺伝子の発現が減少した。

一方、ストレスを与えるため浮遊状態にしたがん細胞株で IER5 の発現を抑制すると、がん細胞の増殖が強く抑制されていた。

・ HSP 発現の上流にある IER5 が新たな標的に

以上のことから、IER5 は HSP が誘

導される過程の上流にある存在であり、IER5 と HSF1 の結合を阻害する化合物 (図 3) が開発できれば、より効果的ながん治療薬を創出する道が開けると考えられる。

さらには、膀胱がんや乳がんなどの患者の予後解析から、IER5 が高発現している症例群では、低発現の症例群と比較して生存率が有意に低いことが示され、IER5 高発現が、がんの悪性化

と関連することが考えられた。

これまでの研究結果から、IER5 と HSF1 が結合し、HSP を誘導するというメカニズムががんの悪性化や転移に寄与する可能性が示唆された。今後は、動物モデルを使った研究によって、IER5 ががんの浸潤転移にどのように関わるかも明らかにしていきたい。

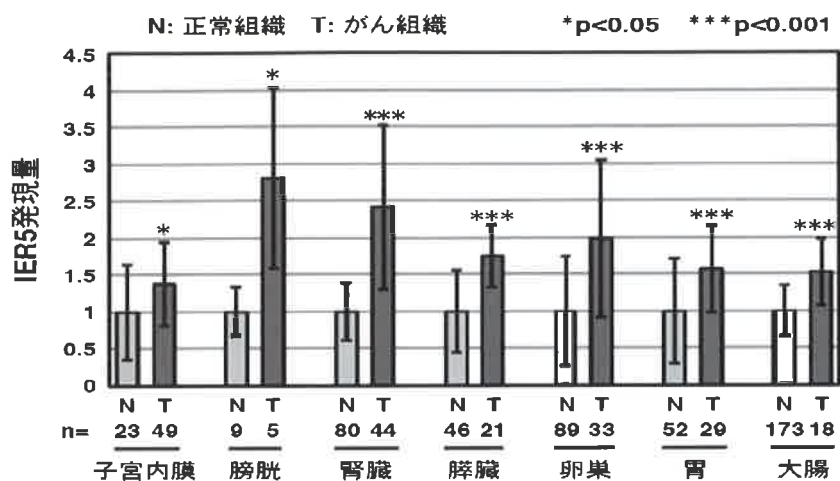


図 2 : 各組織における IER5 発現量



図 3 : 新たながん治療薬になり得る阻害薬の機能

IER5 が HSF1 を活性化するためには、HSF1 と結合することが必須である。この結合を阻害することで、IER5 による HSF1 の活性化を抑制することができる。

がん幹細胞はエコドライブか? Do cancer stem cells eco-drive?



榎本 篤

名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学
Atsushi Enomoto (enomoto@iar.nagoya-u.ac.jp)

がん幹細胞 (cancer stem cell) 研究が勃興して久しい。ある種のマーカー分子を発現し、薬剤を含むストレスに抵抗性を示し、たとえ少数の細胞でも腫瘍を形成してくる。場合によってはニッチと呼ばれる環境を利用して、じっと冬眠動物のように長い冬を耐えて待ち、ある時には急に増殖して再発の原因となる。状況によっては非がん幹細胞に分化し、また幹細胞に戻ることもある。…実に膨大な研究論文が発表されているが、研究が進めば進むほ

どその実態の明快な説明は難しくなっている。日頃、病理標本を見ながら「がん幹細胞って一体どこにいるのだろう」と首をかしげながら診断している。現時点ではがん幹細胞の有無は病理診断と関係がない。

上記のコンセプトにある程度合致する細胞を取り出してくることは可能である。私達も名古屋大学の脳神経外科の夏目敦至先生との共同研究により、脳腫瘍の患者さんの術中に取り出した組織からがん幹細胞 (brain tumor

stem cell ; 以下 BTSC) を単離して研究を行っている。特殊な無血清培地で培養する手法で、従来より BTSC の単離に用いられてきた手法である。血清を含む通常培地で BTSC を培養すると、浸潤性に富む非がん幹細胞 (non-BTSC ; 通常の脳腫瘍細胞に相当) に分化させることが可能である。

数多くの細胞内シグナル経路の中でも mTORC1 経路は、細胞の代謝を制御する、全ての細胞にとって重要な経路である。最近、私達は BTSC と non-BTSC を比較したところ、mTORC1 の活性は BTSC で有意に低いことを見出した (Neuro-Oncology, 19: 636, 2017)。このことは病理組織検体を用いた検証でも示された。すなわち BTSC の方がかなり低い代謝状態を維持して増殖していることを示している。いわば non-BTSC がアクセルを更かして暴走している車であるならば、BTSC はゆっくりとしたエコドラ

イブである。抗がん剤の添加実験を行うと、当然ながらエコドライブのBTSCの方が明らかな抵抗性を示した。このことはがん幹細胞が時に冬眠状態に入るポテンシャルを備えていることと関係があるのかもしれない。
mTORC1 とがん幹細胞の関連の論

文は数多く発表されている。私達と同様の研究結果を示す報告もあれば、反対の結果を示す報告もあり、最終結論を得るには、まだ多くの研究が必要だと考えている。私のもう一つの夢は冬眠状態のがん幹細胞を見つける方法を見出すことである。

つい先日、また脳腫瘍(グリオーマ)の病理標本が提出されてきた。「がん幹細胞って一体どこにいるのだろうか」と首をかしげながら最終診断を提出した。将来は、がん幹細胞の有無で病理診断が変わる時代が来るのかもしれない。

オルガノイド培養を用いた発がん過程再現モデルの構築 Modeling Carcinogenesis by In Vitro Genetic Manipulation in Organoids



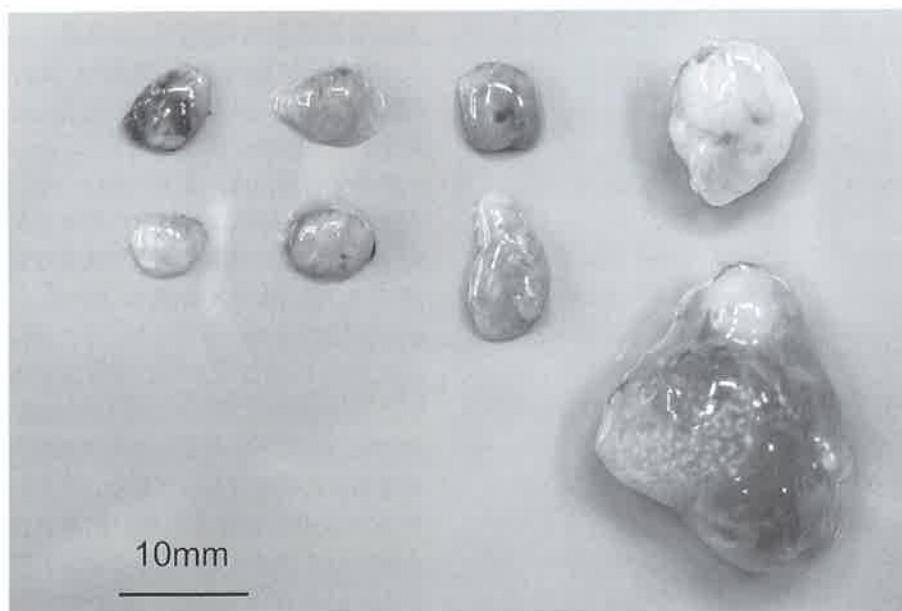
筆宝 義隆
千葉県がんセンター研究所発がん制御研究部 部長
Yoshitaka Hippo (yhippo@chiba-cc.jp)

現在がんのゲノム解析が急速に進展しており、様々な臓器のがんに対して怒涛の勢いで新規遺伝子異常が報告されている。当然、これらの発がん性に関する検証が次の課題になると考えられるが、遺伝子改変マウスの作成など従来の手法による検証では多大な労力と時間を有するため、革新的な手法の開発が求められていた。一方、数年前にマトリゲルを用いた3次元オルガノ

イド長期培養法が報告されて以来、理論的には正常細胞からの発がん過程がin vivo 以外でも再現できる可能性が浮上していた。そこで、我々はレンチウイルスを用いてオルガノイドに対する極めて効率の高い遺伝子導入法を開発し(文献1)、実際にマウス小腸細胞へ大腸がん抑制遺伝子でApc に対するshRNA を導入してノックダウンしたところ、正常オルガノイドに典型的

な多数の突起を有する形状から嚢胞状に変化し、Apc 変異マウスに自然発生するポリープ由来のオルガノイドと同様の形態を呈することを確認した。これらをヌードマウス皮下へ移植したところ、約7割の確率で腺管を有する腫瘍を形成するようになった。他のがん抑制遺伝子のノックダウンやがん遺伝子の活性化と組み合わせることで腫瘍の大きさや形成率が上昇した(文献2)ことから、多段階発がん過程を再現していることが強く示唆された。主要な遺伝子に対する過去の遺伝子改変マウスを用いた大腸発がん研究と比較したところ、腫瘍形成に関してはほぼ一致した結果であり、細胞の採取から遺伝子導入を経て腫瘍形成まで約2-3カ月と短期間で結果が得られることもあり、有用性の高い新規モデルと考えている。現在は対象臓器を消化器系・呼吸器系・婦人科系まで幅広く広げ、様々な遺伝子異常の組み合わせにより多彩な組織像の腫瘍が誘導されることを確認している。発がん機構の解析や治療薬の評価系など様々な用途があることから、広範な分野の専門家との共同研究を積極的に進めている。

コントロール Apc 抑制 変異型 Kras Apc 抑制
+変異型 Kras



マウス小腸オルガノイドにレンチウイルスを用いて遺伝子導入後、ヌードマウス皮下接種後2週間で形成された腫瘍。Apc 抑制と変異型 Kras が極めて強い相乗効果を有することがわかる。

【参考文献】

- 1) Maru Y, Orihashi K, Hippo Y. Lentivirus-based stable gene delivery into intestinal organoids. *Methods Mol Biol*, 1422: 13-21. 2016
- 2) Onuma K, Ochiai M, Orihashi K, Takahashi M, Imai T, Nakagama H, Hippo Y. Genetic reconstitution of tumorigenesis in primary intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 110 (27): 11127-32. 2013

PPAR γ agonist の発がん抑制効果と疫学調査の関係

Relationship between chemopreventive effect and epidemiologic study on PPAR γ agonist

鈴木 周五

名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学 講師
Shugo Suzuki (shugo@med.nagoya-cu.ac.jp)



既存薬再開発 (drug repositioning) は、特定疾患に有効な治療薬について、別の疾患に有効である新たな薬効を見つけ出すことであり、化学予防剤の開発などががん予防の分野でも重要な考え方です。PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) agonist は、2型糖尿病患者の治療薬として有名ですが、動物発がん実験において、大腸⁽¹⁾を始めとして肝臓、膵臓、乳腺および前立腺⁽²⁾での発がん抑制効果が報告されており、化学予防剤としての可能性を持っています。しかしながら、ラットにおいて膀胱発がん性が提示され⁽³⁾、ヒトにおいても PPAR γ agonist の一つである pioglitazone は膀胱発がんリスクがある報告がありました⁽⁴⁾。ラットにおける PPAR γ agonist の発がん機序は、結晶や結石に由来し、1% NH₄Cl を加え酸性化された食餌とともに同時投与された場合には、結石形成および腫瘍形成が抑制された報告があり、その発がん性はラット特有な現象であると考え

られています⁽⁵⁾。加えて、他の動物種では膀胱発がん性は確認されていません。一方で、ヒト膀胱発がんリスクにおける pioglitazone の関係は、その後の大規模疫学調査結果からは関係が乏しいと報告があるものの⁽⁶⁾、最近、同じ thiazolidinedione に属する rosiglitazone に比べ pioglitazone で特異的に膀胱発がん促進作用があるという報告がありました⁽⁷⁾。私の研究分野は、動物実験による機序を含めたがん予防及び発がん機序解析ですが、既存薬再開発を起点に化学予防剤の開発を行う際には疫学的な検証が重要であり、がん予防学会は最適な発表や検証の場と考えています。

【参考文献】

1. Tanaka, T., et al. (2001) Ligands for peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma inhibit chemically induced colitis and formation of aberrant crypt foci in rats. *Cancer Res*, 61, 2424-2428.

2. Suzuki, S., et al. (2016) Pioglitazone, a Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Agonist, Suppresses Rat Prostate Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*, 17.
3. El-Hage, J. (2005) Peroxisome proliferator-activated receptor agonists: Carcinogenicity findings and regulatory recommendations. *International Atherosclerosis Society Symposium on PPAR*, Monte Carlo.
4. Goldstein, M.R. (2006) PROactive study. *Lancet*, 367, 23; author reply 26-27.
5. Dominick, M. A., et al. (2006) Urothelial carcinogenesis in the urinary bladder of male rats treated with muraglitazar, a PPAR alpha/gamma agonist: Evidence for urolithiasis as the inciting event in the mode of action. *Toxicol Pathol*, 34, 903-920.
6. Lewis, J. D., et al. (2015) Pioglitazone Use and Risk of Bladder Cancer and Other Common Cancers in Persons With Diabetes. *JAMA*, 314, 265-277.
7. Tuccori, M., et al. (2016) Pioglitazone use and risk of bladder cancer: population based cohort study. *BMJ*, 352, i1541.

炭酸脱水酵素 2 は膀胱癌における新しい浸潤関連因子である

Carbonic Anhydrase 2 is a Novel Invasion-Associated Factor in Urinary Bladder Cancers

魏 民

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学 准教授
Min Gi (mwei@med.osaka-cu.ac.jp)



浸潤性膀胱癌は現在も予後不良な疾患であり、その早期発見、予防法、及び新規治療法の開発が重要であり、さらに新規治療法・予防法を開発するに

は実験動物モデルの確立が必要である。そこで我々は乳頭状非浸潤性膀胱癌に由来する浸潤性膀胱癌モデルを確立し、新規浸潤関連因子の同定を目的

として研究を取り組んできた。

従来のラット膀胱癌モデルでは、表在性膀胱癌を主としており、浸潤性膀胱癌は稀であることが知られている。その一方で、ヒト膀胱癌では約 20% に H-ras の変異を認め、H-ras の過剰発現は表在性膀胱癌から浸潤性膀胱癌への関与が指摘されている。そのため、今回我々はヒトプロト型 c-Ha-ras トランスジェニックラット (Hras128) を使用し、下記の実験を行った。方法として、Hras128 ラットに 0.05% N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) を 8 週間投与し、その

後 0.1% Phenylethyl isothiocyanate (PEITC) を 8 週間投与した群 (BBN → PEITC 群)、同様に PEITC を 8 週間投与後に、BBN を 8 週間投与した群 (PEITC → BBN 群)、BBN 単独群、PEITC 単独群、非投与群の 5 群に分け、16 週間投与後の浸潤性膀胱癌の発生率を検討した。その結果、実験開始後 16 週において浸潤性膀胱癌の発生頻度及び数は BBN → PEITC 群では BBN 単独群と比較して有意に多く認められた。これらの結果より、Hras128 ラットに BBN → PEITC を組み合わせて投与することにより、従来困難とされていたラット浸潤性膀胱癌モデルの作製に成功した。

次に、膀胱癌関連因子を同定するために、BBN → PEITC で誘発した非浸潤性膀胱癌及び浸潤性膀胱癌の各々に対して、正常粘膜をコントロールとして用いたプロテオーム解析を行い、浸潤性膀胱癌では Carbonic anhydrase 2 (CA2) が高発現することを同定した。さらに BBN → PEITC 誘発ラット膀胱癌における CA2 陽性率は、浸潤癌において有意に高値であり、そしてヒト膀胱癌においても、筋層浸潤癌では非筋層浸潤癌と比較して高値であった (図 1)。また CA2 陽性を認める膀胱癌においては、病期が進行するにつれて有意に多く認められた (図 2)。CA2 は CO₂ の水和反応を可逆的に触媒する酵素であり、pH 調節、CO₂ 輸送などの基本的な生理機能において中心的役割を果たしている。一般的に酸性条件下では癌細胞の浸潤、遊走能が増強され、癌細胞が CA2 を発現させることにより周囲環境を酸性にし、浸潤増殖能を高めると考えられている。以上より、我々は CA2 が膀胱癌の新規浸潤関連因子であることを同定した。

現在、我々は Hras128 ラット浸潤性膀胱癌モデル及びヒト膀胱癌組織を用いて、CA 阻害剤の浸潤抑制効果の評価及び新たな浸潤関連因子の同定を進

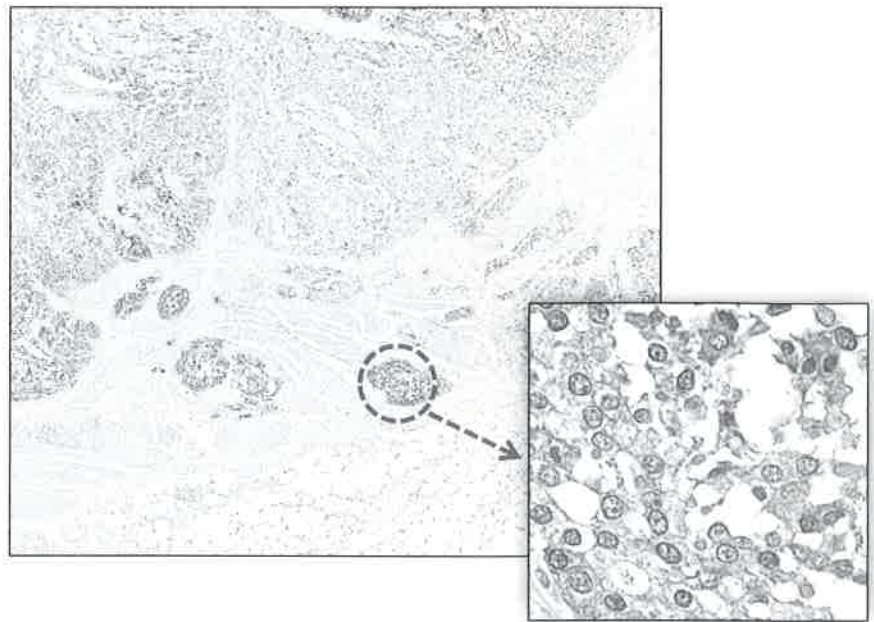


図 1 ヒト尿路上皮癌における CA2 の発現

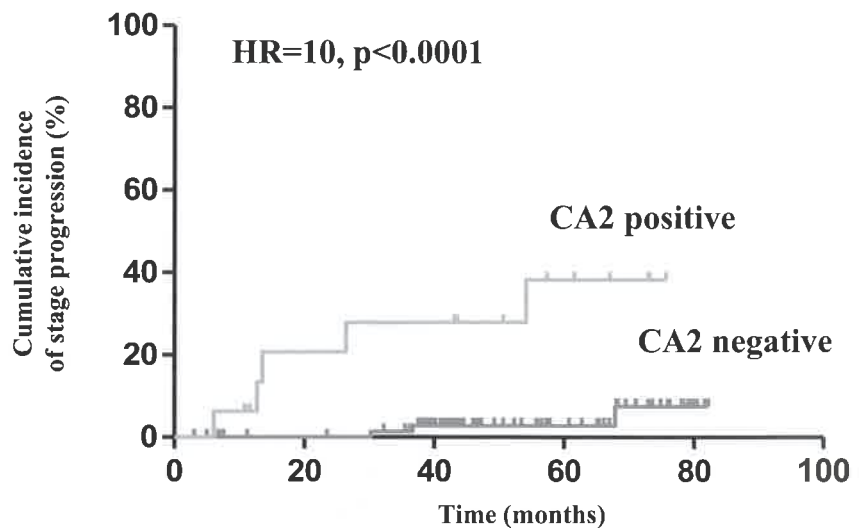


図 2 CA2 陽性症例における病期の進行度

めている。我々の研究で得られた成果は現在治療に難渋している浸潤性膀胱癌の予防に大いに貢献できると期待される。

参考文献

1. Tachibana H, Gi M, Kato M, Yamano S, Fujioka M, Kakehashi A, Hirayama Y, Koyama Y, Tamada S.

Nakatani T, Wanibuchi H. Carbonic anhydrase 2 is a novel invasion-associated factor in urinary bladder cancers. *Cancer Sci*, 2017; 108: 331-337.

2. Damaghi M, Wojtkowiak JW, Gillies RJ pH sensing and regulation in cancer. *Front Physiol*, 2013; 4: 370.

ご寄附の御礼

日本がん予防学会では平成 29 年度、以下の企業からご寄附を頂戴致しました。ここに厚く御礼申し上げます。

(株)アミノアップ化学 江崎グリコ(株) (株)玄米酵素
スマイル産業(株) 大鵬薬品工業(株) (株)ヤクルト本社中央研究所

新規の寄附も受け付けております。寄附等のお問い合わせにつきましては、学会事務局までご連絡下さい。

放射線発がんの予防研究

Prevention of radiation carcinogenesis



柿沼志津子

量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 放射線影響研究部
Shizuko Kakinuma (kakinuma.shizuko@qst.go.jp)

放射線被ばくによる健康影響は、比較的大量の放射線に被ばく後短期間に現れる急性影響と、これより少ない量に被ばく後長期間たってから現れる晩発影響の大きく二つに分けられます。私たちの研究部では、後者の晩発影響についてマウスやラットを用いて研究しています。晩発影響の健康影響は主に発がんとなるため、私たちの研究の中心は発がんリスクとそのメカニズムの解明、そして発がん予防です。これまで、子どもと大人の違いや生活習慣の違いに着目し、放射線被ばくによってがんのリスクがどのくらい高まるのか研究してきました。特に、福島原発事故後は、一般の方から放射線被ばくによる健康影響について大きな不安と関心が寄せられたため、放射線被ばく後のがん予防研究についても行っています。

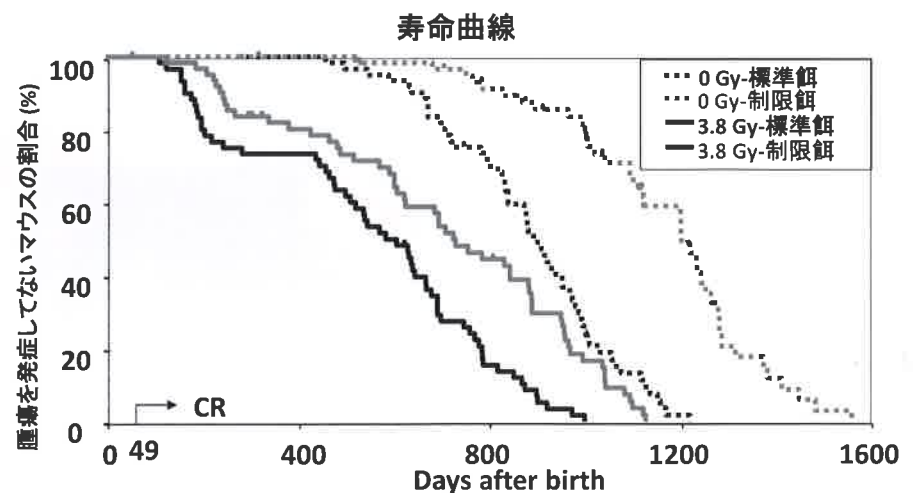
放射線被ばくによる発がんリスクについては、原爆被爆者の疫学調査があります。この調査研究の中で、緑黄色野菜、果物の摂取は被爆後のがんリスクを低減することが報告されています^(1,2)。放医研では、原爆被爆後の骨髄性白血病のマウスモデルである C3H マウスを用いてカロリー制限（特殊配合の制限餌を利用して）が放射線誘発骨髄性白血病の発生を抑制できることを報告しています⁽³⁾。私たちは、同じ制限餌を用いて、子供期（1 週齢）の被ばく後、成長期にはカロリー制限はできないため、大人になってからのカロリー制限（30%減）する実験を行いました。その結果、カロリー制限の効果として、被ばくなしと被ばくしたマウス両方でがん抑制と寿命延長が認められました。すなわち、子供期の被ば

く後、大人になってからのカロリー制限によってがん予防ができることを示しました⁽⁴⁾。また、このデータの数理モデル解析により、カロリー制限の効果と放射線発がんの効果は独立的で、被ばくした場合も被ばくなしの場合と同様ながん抑制効果があることが示唆されました⁽⁵⁾。

これ以外にも、放射線発がんの実験モデルを使ってがん予防の効果を調べる研究を行っており、別の機会に紹介したいと思います。

1. J. Nagano, S. Kono, D.L. Preston, H. Moriwaki, G.B. Sharp, K. Koyama, K. Mabuchi, Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors, *Int J Cancer*, 86 (2000) 132-138.

2. C. Sauvaget, J. Nagano, N. Allen, K. Kodama, Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study, *Stroke*, 34 (2003) 2355-2360.
3. K. Yoshida, T. Inoue, K. Nojima, Y. Hirabayashi, T. Sado, Calorie restriction reduces the incidence of myeloid leukemia induced by a single whole-body radiation in C3H/He mice, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94 (1997) 2615-2619.
4. Y. Shang, S. Kakinuma, K. Yamauchi, T. Morioka, T. Kokubo, S. Tani, T. Takabatake, Y. Kataoka, Y. Shimada, Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice, *Int J Cancer*, 135 (2014) 1038-1047.
5. S. Tani, B.J. Blyth, Y. Shang, T. Morioka, S. Kakinuma, Y. Shimada, A Multi-stage Carcinogenesis Model to Investigate Caloric Restriction as a Potential Tool for Post-irradiation Mitigation of Cancer Risk, *J Cancer Prev*, 21 (2016) 115-120.



説明

- 照射によって顕著な寿命短縮が見られた（点線に比べて、実線が左にシフト）。
- カロリー制限が有意な寿命延長効果を示した（黒い線に比べてグレーの線が右にシフト）。

Raleigh EMGS 体験記 Adductomics in EMGS



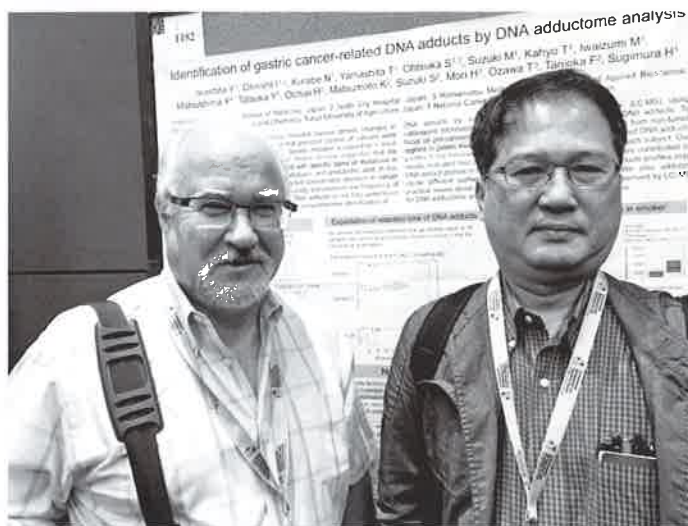
梶村 春彦
浜松医科大学腫瘍病理学講座 教授
Haruhiko Sugimura (hsugimur@hama-med.ac.jp)

浜松医科大学の腫瘍病理の梶村です。がんの予防について、種々の大型研究が内外でなされていますが、どうも結論は、暴飲暴食をさけて、軽度の運動をして云々、また、全体的に遺伝的リスクはGWASなどの結果からもオッズ比で1.2位でまあ、地味なものであります。原因をのぞけば避けることができ、長寿になどと、私自身もときには期待をし、いろいろな申請のときはそういうことを書いたりしたものです。ゲノム医学の進歩で、大変 common にあると思われていた病気において germline の多様性が徐々に認識されつつある一方で、生活習慣を測定する方法がいかにも間接的のよう見え、即物的な私には不満でした。30年前の米国留学中に Curtis Harris 氏のところで、アフラトキシンが原因の肝癌の p53 変異の特徴がみつき、環境変異原とヒト腫瘍に実際に起こる変化とが結びつけられたことを鮮明に覚えています。最近、京都大学の松田知成、国立がんセンターの戸塚ゆ加里、

花岡知之ほか何人かの先生と、変異をもたらす DNA 付加体を現実のヒトのからだのなかでどのくらい見つけることができるかという疑問を持ち、四苦八苦しているところです。DNA 付加体 DNA adduct は addition と product の合成語で、adductome や adductomics は、genome, metabolome,

exposome などの真似をして作ったことばですが、9月の米国の Environmental Mutagenesis and Genomics Society の会議で、同じような視点でやっているかたがたと議論する機会がありました。環境発癌・実験発癌の歴史や、本邦の有名な研究者の貢献、地理病理的な視点、mutation signature など大規模 sequence 結果との関連、合成と repair system の複雑な機構など、あたかも大河小説を読み始めたような気分です。ヒトの病理組織でなにが分かるかにしても、病理の日常業務からは一見、想像もつかないけれど、逆にいろいろな寄与のできる領域かと思っています。

写真は Robert Turesky ミネソタ大学教授とわれわれのポスター前で。



がん研究にも役立つ多様なラットリソース：ナショナルバイオリソースプロジェクト「ラット」(NBRP-Rat) のご紹介

Various useful rat resources for carcinogenesis studies: The National BioResource Project - Rat (NBRP-Rat)



田中 美有
京都大学大学院医学研究科附属動物実験施設 特定研究員
Miyuu Tanaka (miyuu@anim.med.kyoto-u.ac.jp)

ラットは、ライフサイエンス研究の進展において、国が戦略的に整備する

ことが重要なバイオリソースとして選定され、2002年のナショナルバイオリ

ソースプロジェクト (NBRP) 発足当初から、NBRP-Rat (京都大学) がラットシステムの「収集・保存・提供」事業を担ってきました。開始から15年を経て、NBRP-Rat は、質・量ともに世界最大・最高水準のラットリソースセンターに成長しています。今年度からは新たな体制での第4期 NBRP-Rat が始まりました。

2017年9月時点で、850を超えるラットシステムが国内外から寄託されており、提供可能な730システムのうち約100システムが、がん研究分野関連システムとして登録されています。各システムの特性情報はデータベースにて公開され、研究

者は研究目的に合った系統を選択・入手することが可能です。具体例を挙げますと、各種レポーター遺伝子導入ラット、Apc 遺伝子変異を有する大腸がん易誘発モデル、X 連鎖重症複合免疫不全症モデル (X-SCID ラット) など、がん予防研究にも役立つ様々な系統が利用可能です。

近年では、ゲノム編集技術の進歩によって遺伝子改変ラットの作製が可能となり、バイオリソースとしてのラットの価値が一段と高まってきているといえます。それと同時に、ラット・マウスの両種を用いた比較研究も重要となってくるのではないのでしょうか。今後も、独自性の高いラット系統の収集や系統情報の充実、ラット生殖工学技術の進展をはかり、医学・がん研究分野を含めたライフサイエンスの進展・疾病の克服に貢献できるリソースセンターとして、ラットを用いたトランスレーショナルリサーチを支えていきたいと考えております。NBRP-Rat にご興味を持たれた先生方は、ぜひともお問い合わせください。

NBRP-Rat の HP : <http://www.anim.med.kyoto-u.ac.jp/nbr/Default.jp.aspx>

お問い合わせ先 : nbrprat@anim.med.kyoto-u.ac.jp

【第 11 回 ラットリソースリサーチ研究会 開催のご案内】

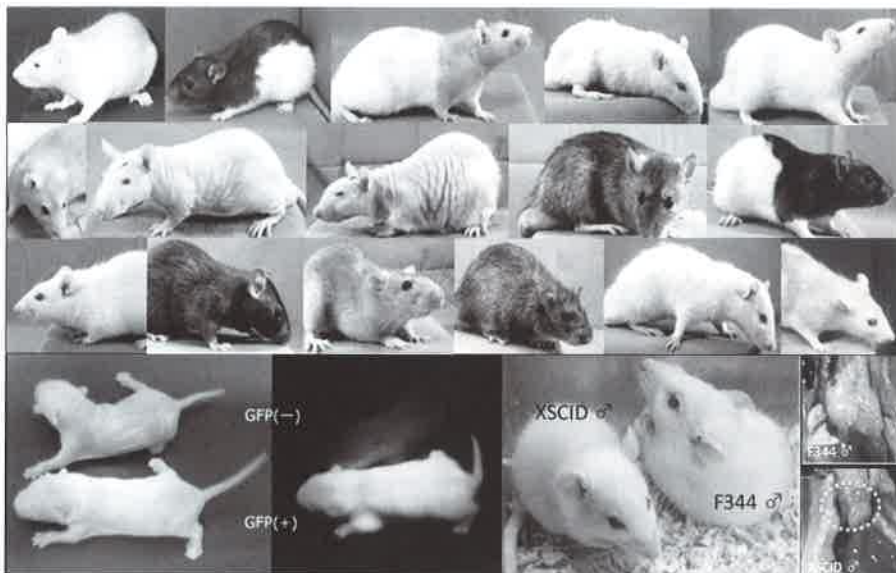
NBRP-Rat では、ラットコミュニティの活性化とラット研究の情報交換を目的とし、ラットリソースリサーチ研究会を開催しております。プログラム等の詳細は、11 月上旬に NBRP-Rat HP にて公開予定です。多数の先生方のご参加をお待ちしております。

開催日時：2018 年 1 月 22 日(月)

13:00-17:30

会場：京都大学医学部 芝蘭会館
稲盛ホール

参加費：無料 (事前参加登録必要)



がん化学予防と香川県 The relationship between chemo-prevention study and Kagawa

横平 政直

香川大学医学部病理病態学・生体防御医学講座腫瘍病理学 准教授
[Masanao Yokohira \(yokohira@med.kagawa-u.ac.jp\)](mailto:yokohira@med.kagawa-u.ac.jp)



これまで、当教室ではラットおよびマウスの各種がん性試験法を用いて様々な化合物について発がん抑制作用の検討を行ってきました。中でも、わが香川県の特色研究の希少糖研究として D-Psicose および D-Allose について、がん化学予防についての検討を行いました。希少糖は血糖降下作用や動脈硬化抑制作用、抗酸化作用のほか、様々な作用を有しているものの、当教

室で行った発がん性試験法による検討ではがん抑制作用を確認することはできませんでした。地産の化合物であり、特に意気込んで実験に取り組みました。大変悔しい結果でしたが、希少糖は香川県を挙げて多角的に研究が進み、前述のような生理作用が明らかとなっています。香川県は糖尿病患者が多く (糖尿病受療率でワースト 1~2 位を争っている)、希少糖の血糖降下

作用は特に注目されています。このような研究を通じて、大学入学時から香川県に住み着き、香川県の文化に完全に馴染んでいる自分を再認識しました。

そのような香川県に、来年 (2018 年) の 6 月 27 日~28 日に日本がん予防学会、日本がん疫学・分子疫学研究会の先生方を「がん予防学術大会 2018 高松」にお招きすることができる予定です。第 41 回日本がん疫学・分子疫学研究年会長、本莊哲先生と協力しながら、第 25 回日本がん予防学会総年會会長、今井田克己のもと、自分は陰ながら事務局として大会の準備のお手伝いをさせていただいています。実はここ数年は毎年、全国の先生をお招きするような学会や研究会を当教室でお世話させていただいています。最初の頃はトラブルなく学会を完遂させるため、ひたすら奮闘するのみでしたが、

そこに参加される先生の声により、徐々に我々自身が香川県の「良さ」を発見・再認識させられました。現在は、その「良さ」を武器に「香川のいいところ取り」の最高のおもてなしを行うことが醍醐味となっています。大会内容の充実はもちろんですが、今回の学会会場となるサンポートホール高松は高松駅に隣接しながらも、風光明媚な海岸沿いに立地します。大会中、観光に出られる時間がない場合でも、メイン会場から瀬戸内海を味わっていただけます。きっと「瀬戸の花嫁」のサウンドが皆様の脳内に流れると思います。さらに懇親会の予定会場も高松港埠頭の真ん中に立地するレストランの貸し切りで、景色が最高のごちそうとなります（メイン会場から徒歩5分程度で

す、料理の味も確認済みです)。このように、大会全体が充実したものとなるよう、「わくわく感」を持って大会準備

しておりますので、多くの方々のご参加をお待ちしております。



瀬戸内海から望むサンポートホール高松（自写）

Vogelstein returns Vogelstein returns



國安 弘基

奈良県立医科大学分子病理学 教授
Hiroki Kuniyasu (cooninh@zb4.so-net.ne.jp)

がんの総論を学生に講義して十数年、毎年発がんの要因について話しますが、外因と内因、環境因子と遺伝因子の構図はいわば鉄板でした。しかし、今年は、少し様子が変わりました。本年5月に Science 誌に掲載された Tomasetti や Vogelstein らの論文が、がんの原因のほとんどが幹細胞の増殖に起因する replication error によるこ

とを数理モデルにより明らかにしており、環境因子や遺伝因子による影響は限定的であることを示しました。この論文によると、明らかな環境因子による発がんとしては、悪性黒色腫、喉頭癌、食道癌、肺癌、子宮頸癌が挙げられているのみで、紫外線、喫煙、ヘリコバクターピロリ菌、ヒトパピローマウイルス程度しか環境因子として有意

性が認められていません。発癌に対して食品の影響が考えられている大腸がんや膀胱がんでは、環境因子の影響は非常に限定的な結果で、例として挙げである膀胱癌では、環境因子による遺伝子変異は18%であるのに対し、幹細胞 replication error による遺伝子異常は77%とされています。このような結果は、がんの予防のほとんどが環境因子に対するものであることを考慮すると、発がん予防も限定的ということになってしまいます。幹細胞 replication error に環境因子は本当に無関係なのかという突っ込みもありますが、がん予防も、何をどこまでやれるかを踏まえた、テーラーメイド、あるいは、プレジジョンな方法が、これからはいっそう求められるのかも知れないと、学生に講義しながら思いました。

慢性炎症とわたし Chronic inflammation and me



岡崎 泰昌

名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学 講師
Yasumasa Okazaki (samasuya@med.nagoya-u.ac.jp)

酸素は組織傷害から炎症を増悪し、強い炎症は活性酸素の産生を助長するという、相互増強作用があります。また、慢性炎症は様々なサイトカインを分泌してインスリン抵抗性を来して肥満の原因にもなります。

時間が不規則な不摂生な生活習慣と、もともと食いしん坊で太り易い体質もあり、わたしは体重がかなり有ります。実体重は伏せませんが、40歳を過ぎてメタボ検診で明らかに肥満と判定

がん化に至る細胞傷害機構として、

活性酸素や慢性炎症があります。活性

される体重です。そのため、最近はいダイエットにも注力しています。特定の会社の宣伝になってしまいますが、'ハチから学んだアミノ酸'を飲んで大学外の基幹病院に病理診断に行くと、階段が少し楽に上がれる気がします。気のせいかもしれませんが、コエンザイム Q10が入った高機能版の方が、酸化ストレスを抑制して動ける気がします。40歳を過ぎて高脂血症も有するため、不飽和脂肪酸が気になり、DHA、EPAも開始しました。老化に伴う脳機能の衰えを予防できればと思います。Ω-3系脂肪酸は抗炎症作用があることが期待できるので、わたしの肥満と慢性炎症を抑制することにも一役買ってくれると思います。

最近では妻の勧めで、'ベリー類七種'の摂取も始めました。ベリー類はアントシアニン成分が豊富であり、腸管を

抗酸化物質で防御して活性酸素を介した消化器がんの予防や、体内の慢性炎症の抑制に貢献してくれると思います。アントシアニンが水溶性抗酸化物質なので体内に蓄積は乏しいため、まとめて摂取するより毎日摂取した方がよいと思い、まめに摂取しています。

2016年に豊國教授と嶽崎教授のお二方ががん予防学術集會を共催されたばかりなので、研究内容は簡単に紹介させていただきます。わたしが所属する豊國研究室では、アスベスト線維から生じる中皮腫の研究を行っています。アスベスト線維は①酸化ストレス、②染色体不分離、③発がん物質の吸着、④慢性炎症により、中皮細胞傷害から中皮腫に至ると考えられています。わたしたちは、アスベスト線維をラットに腹腔内投与後に、鉄を体外に排出するキレート剤の経口投与により高悪性度

な肉腫型中皮腫の発症を減少させることを示しました¹⁾。疫学的に高い発がん性を持つクロシドライトは線維内に鉄含有量が多いことが知られており、鉄を介した酸化ストレスと発がん研究の視点から新しい発がんの予防法を提案できればと思います。わたし自身の肥満と慢性炎症に気を付け、過労で倒れないように自己管理を徹底し、がん研究に貢献できればと思っています。

参考文献

- 1) Nagai H, Okazaki Y, Chew SH, Misawa N, Yasui H, Toyokuni S. Deferasirox induces mesenchymal-epithelial transition in crocidolite-induced mesothelial carcinogenesis in rats. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2013, 6 (11): 1222-1230.

第一回がん予防学会認定がん予防エキスパート 実行委員会より

武藤 倫弘

日本がん予防学会理事
国立研究開発法人国立がん研究センター
社会と健康研究センター予防研究部
Michihiro Mutoh (mimutoh@ncc.go.jp)



日本癌学会初日である2017年9月28日(木曜)10:30~12:30に横浜ランドマークタワー ミーティングルームLにて、第一回がん予防学会認定がん予防エキスパート実行委員会が開催された。出席者はがん予防学会より石川秀樹先生、樋野興夫先生、岡田太先生。実行委員会より武藤倫弘(委員長)、堀中真野先生、中山富雄先生、高山哲治先生。事務局より藤井元先生、小宮雅美さんが参加した。議題としては大きく2つあり、1)「認定がん予防エキスパート制度実施要綱 ver.2の改訂に関して」と2)「セミナーの講師の選定とエキスパート用資料スライドの共有化に関して」が話し合われた。

まず1)に関して:正式名称は〈一般社団法人日本がん予防学会 認定がん予防エキスパート〉であること。称号とがん予防ビジネスとの関わりは排除はしないが、十分な注意が必要であるとし、がん予防知識の普及・がん予防学会の活動促進のためには必要な部分

もあることから、COIの開示を毎年求めていることを検討することになった(申請書案は理事会に提出予定)。初期における認定は、がん予防学会のベテランから行い、徐々に実績を積んでいくことになった。認定要件として学位や医療資格を求めているが、それは原則に留め、門戸を広げることとなった。推薦は評議員にすべきか、理事にすべきか、等の意見も出たが、結論は理事会等に持ち越されることになった。その他、エキスパート称号の不正利用に関する監視窓口をホームページなどに設置した方がよいとの意見も出た。

次に2)に関して:エキスパートが講演会などで使うスライドをどのように集めていくのが話し合われた。まずは実行委員からスライド案を提出してもらい、セミナー講師からも提供を求める案がだされた。しかし、最終的に一つの典型的なスライドを作成するのか? それとも個々のスライドをバラバラに集めるのか? もしくは素材だけの提供を求

めるのか? 著作権の問題は? またスライドも学会認定スライドとするか、お勧め程度(参考)にするか? に関しては結論が出なかった。i) コマーシャルベースでの使用は基本禁止、ii) 基本的にテキストとの連動を図る iii) スライドの内容チェック機構はこの委員会と理事会とする。また中身の訂正などは委員会として作成者に依頼する、と言う基本姿勢のみが決定された。

その他:「学校におけるがん教育のあり方について」報告書(平成27年3月:「がん教育」のあり方に関する検討会)ではがん教育に参画する外部講師の確保や外部講師等と連携した教材の作成、外部講師に対する研修を誰がどのように実施するのか、が懸案事項となっており、がん予防学会が貢献できる可能性があるため、「がん教育」への関わり方が議題に挙がった(日本がん予防学会が「がん予防」の箇所を監修を行うなど)。

宣伝:来年の日本がん予防学会は高松ですが、6月28日(木曜日)15:30よりセミナーを開催させて頂く予定です(3名の講演者:中山富雄先生、清水雅仁先生、がん教育関連の先生)。1時間半の予定ですので、ご参加のほど、どうぞよろしくお願い申し上げます。

日本がん予防学会主導の がん化学予防臨床試験のご提案

鈴木 秀和

日本がん予防学会理事
慶應義塾大学医学部専修医研修センター長・医学教育統轄センター教授
Hidekazu Suzuki (hsuzuki.a6@kcio.jp)



日本がん予防学会では、石川秀樹理事長のご発案で、本学会員が参加する「がん化学予防臨床試験」を学会として主導する体制をつくらうということで、ワーキンググループを

発足させていただきました。まずは、2017年11月16日(木)に臨床的研究担当理事の私と、理事長、理事、監事に加え、疫学、倫理、統計などの専門家の先生方と第1回のワーキ

ンググループの会合を開き、学会主導研究のコンセプト作りと体制、公的あるいは民間のファンドレイジングなどについて、討議いたします。具体的に如何なる「がん化学予防臨床試験」を行うべきかについては、学会員の先生方からのアイデアを募る所存であります。さらに、本研究体制の今後の進め方についても、学会員の皆様からご意見、ご助言をいただければ幸甚であります。

第25回日本がん予防学会 予告

この度、日本がん予防学会および日本がん疫学・分子疫学研究会の合同開催である、「がん予防学術大会2018高松」の年会長を拝命いたしました。日本がん予防学会、日本がん疫学・分子疫学研究会ならびに参加者の皆様を高松に招待させていただくことをとても嬉しく思います。本2つの学会はいずれも、ヒトへのさまざまな環境要因やその他の原因究明と予防法の開発・研究による、がん罹患・進展の抑制を目指した学会です。日本がん予防学会は25年前、日本がん疫学・分子疫学研究会は41年前に設立され、がん予防に

関する研究推進の原動力となっています。多くの成果を生み出すと共に、その成果を基盤として多大な社会的貢献をして参りました。今回のテーマとして、「がん予防・疫学研究の貢献」を掲げさせていただきました。日常生活において、我々が必要とする様々な発癌リスクに対する環境要因について評価を行う中で、がん予防・疫学研究

は極めて重要な位置にあると思います。今回はそのがん予防・疫学研究に関する現状を把握し、種々の角度から議論することで、人々のがん罹患リスクの低下を始めとする様々な貢献に結び付けるきっかけになることを期待しています。今年の学会開催案内ポスターの写真ですが、自写による写真です。瀬戸内の海にかかる瀬戸大橋を素材にしたものですが、この橋によって海に隔たられた四国が本州とつながり、短時間で往来が可能となっています。我々の研究成果が一般の方々への貢献につながるよう、本学術大会が瀬戸大橋のような役割を果たせることを願っております。会場であるサンポート高松は高松駅に隣接しており、交通の利便性が高く、さらに、瀬戸内海の風光明媚な景色を味わっていただけます。また、懇親会会場である「レストラン ミケイラ」はこのウォーターフロントエリアに位置し、美しい夕日と瀬戸内海を背景にご歓談を楽しんでいただく予定です。高松の魅力をお伝えするとともに有意義な学会となるようを精一杯準備を行っております。皆様方には、奮ってご参加下さいますようお願いいたします。

がん予防学術大会2018高松

第25回 日本がん予防学会総会
第41回 日本がん疫学・分子疫学研究会総会

がん予防・疫学研究の貢献

会期 2018年
6月27日(水)～28日(木)

会場 サンポートホール高松
4F 第1小ホール
〒760-0019 香川県高松市サンポート2-1
(JR高松駅隣接)

年会長 第25回 日本がん予防学会総会
今井田 克己
(香川大学 医学部 腫瘍病理学)
第41回 日本がん疫学・分子疫学研究会総会
本莊 哲
(国立病院機構福岡病院 小児科)



がん予防学術大会 2018 高松

第25回日本がん予防学会総会

年会長：今井田 克己 (香川大学 医学部 腫瘍病理学)

第41回日本がん疫学・分子疫学研究会総会

年会長：本莊 哲 (国立病院機構福岡病院 小児科)

大会ホームページ：<http://www.med.kagawa-u.ac.jp/~ichibyou/gannyobou/index.html>

大会事務局連絡先：jaccp2018@med.kagawa-u.ac.jp

〈編集後記〉

The Editor's postscript

1953年にワトソン・クリックによる生命の設計図ゲノムの理解、1980年代にがん遺伝子・がん抑制遺伝子の概念の確立があり、今やがんはゲノムの病態として理解され、いよいよクリニカルシーケンスとして臨床の場に持ち込まれてきました。がんは1つ1つが異なる、究極的にはそういう理解になるかと思っています。日本人の寿命は延び続け、今や女性が87才、男性が81才になり、75才くらいまで働くのが当たり前になりつつあります。これには、感染症の克服(公衆衛生と抗生剤)や最近では高血圧のコントロールが大きいです。がん予防も貢献しているのではないのでしょうか? アスベストによる中皮腫、放射線被曝による発がんあるいは印刷工場の胆管癌の問題は社会的にたいへん重要な課題でしたが、適切に解決されつつあるように感じています。そろそろ私たちはこうしたピンポイントの問題以外に、一般

市民の発がん予防にももっと目を向けていく必要があるように思います。個人個人の住環境・食環境・労働環境は異なるわけですから、ここにも precision medicine の考え方を入れていく必要があるかもしれません。今回のニュースレターでは、発がん研究に現在進行形で関わってられる若手から中堅の方を中心に執筆をお願いしました。ライフワーク、新たな発見、リソースの紹介、体験報告、エッセイなどたいへん多彩な内容になりました。これらを読んでいただき、刺激を受け、がん予防に関する新たな共同研究やネットワークの形成につながっていくなら、私はたいへんうれしく思います。最後になりましたが、今回執筆いただいた先生方にこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

豊國 伸哉

Shinya Toyokuni

(toyokuni@med.nagoya-u.ac.jp)

発行

Japanese Association for Cancer Prevention
一般社団法人日本がん予防学会

理事長

石川 秀樹 (京都府立医科大学特任教授)

会長

松浦 成昭 (大阪国際がんセンター総長)

編集委員長

小林 正伸

編集委員(※本号担当者)

石川 秀樹 鈴木 秀和

※豊國 伸哉 永田 知里

細川真澄男 武藤 倫弘

(50音順)

事務局

札幌市中央区大通西6 北海道医師会館内

TEL:011-241-4550 FAX:011-222-1526

E-mail:master@jacp.info

URL:<http://jacp.info/>

問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ