

# NEWS LETTER

No.96

2018 June.

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

## CONTENTS

- 01 私のがん予防 —学習と実益のウォーキング—  
(森 秀樹)
- 02 公衆衛生としてのがんの二次予防 —「がん検診学」の確立—  
(中山 富雄)
- 02 地方にがん予防の輪を～新設の公立薬学部の使命と役割  
(武田 健)
- 03 量-反応関係としての喫煙・大気汚染の健康影響  
(渡辺 雅彦)
- 04 遺伝子検査は疾患予防への行動変容を促すか?  
(村松 正明)
- 05 画像強調内視鏡による Aberrant crypt foci の観察  
(影本 開三)
- 05 臨床研究のサポートについて  
(坂野 克久)
- 06 家族性高コレステロール血症と動脈硬化について  
(堀 美香)
- 07 発酵玄米による炎症発がんに対する予防効果  
(小沼 邦重)
- 08 ヒト多能性幹細胞の品質管理を簡便化  
(伊藤 弓弦)
- 09 古くて新しく、有望かもしれない発がん予防物質  
(森 秀樹)
- 10 第25回日本がん予防学会ご案内
- 10 編集後記  
(武藤 倫弘)

### 私のがん予防 —学習と実益のウォーキング—

My Cancer Prevention — Carefree Walking for Learning and Profit —

森 秀樹

岐阜大学名誉教授

Hideki Mori (hidmori@gifu-u.ac.jp)



がんの予防に適切な運動が良いことは承知されているし、動物実験でも確認されている<sup>1)</sup>。私はスポーツはやらないので、運動というとウォーキングしかない。通勤時や食後のものを除けば、私の大事なウォーキングは週末に少々時間をかけてのものであり、二つに別れる。一つは郷土史の学習に関わるものである。考えて見れば、どんな所にも歴史ヒストリアがある。目につかない神社や寺にも故事来歴があり、説明書きの板があったり、石碑があったりする。石碑の後側に興味深い記載があることもある。岐阜では、中山道や美濃路などは歴史探索の意味で楽しいウォーキングコースと言える。街道から外れた路地にユニークな歴史が隠れていることも多い。どこかで小心小学校跡という石碑を見つけたことがある。学校の創設者はどうしてその名前をつけたのか? 知りたいと思ったが分からなかった。長良川の中流に今も

「小紅」の渡しという渡船場がある。風情のある「小紅」について博物館に問い合わせたが、人の名前か赤い花が咲く場所かのいずれかに由来するだろうと言われただけだった。何れにせよ、ぶらぶら歩きで郷土史を知ることが楽しい。

もう一つのウォーキングは自然の食の恵みを探しながらの歩きである。春にはツクシやフキノトウなどが堤防に溢れている。てんぶらの高級素材のコシアブラ探しに専門家と山に入ったことがあるが、一人では無理である。私が得意なのはムカゴやクルミや山栗などを採る秋のウォーキングである。ムカゴはヤマイモだけではなく、ノビル、ムカゴイラクサなどの葉の付け根の肉芽の総称である。最初は葉の区別ができず、苦いニガカシュウのムカゴを一緒に取ってしまう失敗をした。ムカゴ(ヤマイモ)は軽く茹でたあと、煎って、塩胡椒を振りかければビールのつまみ

に最適である。但し、ムカゴ取りにはすこしリスクがある。ムカデに咬まれたこともあるし、ヤマイモの葉が巻きついた竹を不用意に揺るとダニなどが落ちてくる。クルミ（鬼胡桃）の木は川沿いに成育する。クルミは異型雌雄異熟型の植物で、実のなる木とならない木に別れる。自宅に近い長良川沿いに実のなるクルミの木を幾つか知っ

ていた。日本のクルミは西洋クルミに比して硬く処理しにくいところから一般に食されていない。しかし、クルミにはがんの予防にも良いとされる $\omega$ 3型不飽和脂肪酸が多く含まれている。クルミを焼いてハチミツを少し加えると大変美味しい。小型の山栗は栽培物の栗より茶碗蒸しに合う。こういうウオーキングを縄文人型というのだろうか。

[参考文献]

1. Reddy B S, et al Effect of voluntary exercise on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. Cancer Res, 1988; 48, 7079-7081.

## 公衆衛生としてのがんの二次予防 —「がん検診学」の確立—

### Secondary prevention of Cancer as Public Health — Establishment of Cancer Screening Science

中山 富雄

国立がん研究センター 社会と健康研究センター検診研究部長  
Tomio Nakayama (tomnakay@ncc.go.jp)



この春に27年勤務した大阪国際がんセンター（旧大阪府立成人病センター）を辞し、国立がん研究センターに赴任いたしました。私の専門は、がんの二次予防（がん検診）で、肺癌を中心に有効性評価研究や精度管理の問題に取り組んできました。がん対策の中で「がんの早期発見」という形でがん検診は注目されてきましたが、専門家以外からは理解しがたい点を多数抱えています。「なぜ人々はがん検診を受けないのか?」「リスク分類は効率的なのになぜ国は推奨しないのか?」「過剰診断はどう対処すべきか?」etc.

がんの二次予防は健常人を対象としていることから罹患や死亡というイベントの発生率が低く、有効性評価研究は数万人規模で10-15年という大規模研究になりがちです。一方血液検査など簡便な採取法を用いたリスク分類などは分別能という意味でのエビデンスが確立されていますし、今後はゲノムでのリスク分類の研究が進むと予想されます。しかし胃がんのABC検査ではハイリスク者のうち精密検査でがんが見つからないものが安心してしまい、その後の定期的なフォローアップを受けないという問題が明らかになってい

ます。人間は多種多様であり、常に健康を求めて行動するものではありません。せっかく開発した予防法が現実の世の中に受け入れられ国民の幸福に結びつくためには、彼らの考え方を理解し、どうすれば行動変容に導くのかといったプログラムの開発と評価が必要です。一次予防としての禁煙支援の世界で行動変容・心理学的なアプローチは進んできましたが、二次予防としての検診にも活用していかねばなりません。がんの二次予防は、エビデンスの確立だけではなく、どうやって現実社会に落とし込んでいくのか? (Dissemination & Implementation) という部分が大きなウエートを占めている点が専門家以外に理解しがたい理由なのかもしれません。このように二次予防は非常に広い範囲をカバーしています。多様な分野の研究者の皆様方からどうか意見を頂戴し、「がん検診学」として体系化していきたいと思えます。

## 地方にがん予防の輪を～新設の公立薬学部の使命と役割

### Ring of cancer prevention in region — Mission and role of newly established public faculty of pharmaceutical sciences

武田 健

山陽小野田市立山口東京理科大学薬学部 学部長  
Ken Takeda (takedak@rs.tusyo.ac.jp)



日本では初めての公立の薬学部であり、山口県にとっては初の薬学部です。薬剤師会をはじめ地元関係者の長年の悲願がかなったことになりましたが、国の地方創生の政策と公立化が良いタイミングで一致したことも設立に至った大きな要因でした。「薬学を通して人の健康を守る」、「地方創生、地域の発展に貢献する」ことが新設の薬学部の目標です。

平成30年4月に山口県山陽小野田市に公立の薬学部が誕生しました。西

人口減少を伴う超高齢社会を迎え、地方の活性化と持続的な健康社会の実現が求められています。本薬学部は健康医療に関わる地方創生の課題に積極的に取り組み、薬学の教育・研究を通して人々の健康増進と地域の発展に貢献していくことを使命と考えています。そのためには関わりの深い機関や組織と密接に連携し、協力しながら一体となって薬学の教育と研究を進めてまいります。臨床薬学、創薬科学、社会健康薬学の三つを教育・研究の柱としますが、特に病気を予防するという社会健康薬学（予防医学）は、新設薬学部の大きな特色として積極的に取り組んでいきたいと考えています。

予防医学を推進していくためには、統計学が必須です。薬の評価も同じで、薬の効果や副作用を客観的に評価するためには、統計学の手法が必須になります。これまで日本では、欧米に比べて統計学分野が弱かったこともあり、環境疫学、健康疫学、薬剤疫学分野の学問が遅れていました。本薬学部では病気の予防と薬の評価の教育に力を入れるため、すべての統計科目を必須科目として統計教育を充実させることにしました。実際のカリキュラム編成では、「入門統計推計学」、「生物統計学」、「臨床統計学」、「健康ビッグデータ解析学」の4つの科目を必修科目に設定しています。

生活習慣病、中でもがん予防を市民の、県民の課題として官学産民が連携して取り組み、徹底したがん予防運動（対策）を展開できたらと考えています。県や市の健康行政部局と様々な医療機関が協力し、どのような対策がとれるか。その中で、新設の薬学部が核となり、2600名の会員をもつ山口県薬剤師会と連携しながらどのような形で、がん予防運動（対策）を徹底できるか。地方だからこそできるがん予防対策を展開したいと思います。経験豊かながん予防学会の先生方のご指導、ご支援をお願いする次第です。

## 量一反応関係としての喫煙・ 大気汚染の健康影響 Health effects of secondhand smoking and air pollution, focusing on the dose-response relationship

渡辺 雅彦

就実大学薬学部 教授

Masahiko Watanabe (wal@shujitsu.ac.jp)



数年前からPM<sub>2.5</sub>の越境汚染が注目されるようになり、近年では受動喫煙防止に関する改正案が大幅な変更の末まとまったが、両者の健康影響は共通の部分が多い。少量喫煙の生体影響を含め、これらをリスク評価の面から要約し、安全性評価における考え方の一助としたい。

喫煙による肺がんリスクは、欧米の多くの調査では10倍以上、日本では数倍とされている<sup>(1)</sup>。このリスクは喫煙期間によって直線的に増大すると考えるのが自然であるが、実際は期間とともに発がんリスクは急上昇し、禁煙によって大きく下がる<sup>(2)</sup>。このことは、多段階発がん機構、あるいはがんは一般に年齢とともに発生率が急上昇するという事実から説明可能である。

一方、期間あたりの喫煙量に伴うリ

スクは少し様子が異なってくる。一日の喫煙本数とリスクの関係は、直線に近いものの、以前から少量喫煙の影響が相対的に大きいといわれてきたが、近年、一日わずか1本以下の長期喫煙習慣による肺がん死亡リスクが9.12 (95% CI 2.92-28.47) 倍と、これまでの推定値よりもはるかに大きな値が報告された<sup>(3)</sup>。受動喫煙に目を向けると、肺がんリスクが1.2-1.3倍程度になるとされ、日本人を対象としたメタアナリシスでも、1.28 (95% CI 1.10-1.48) 倍と、ほぼ同程度のリスクが報告されている<sup>(4)</sup>。ここから欧米人や日本人における受動喫煙の肺がん超過リスクが喫煙者の約1/100~1/20程度と単純計算される。両者を定量比較することは、主流煙と副流煙の違いなど困難な面もあるものの、例えば受動喫煙者の

粒子状物質吸入量が喫煙者の数百分の1程度と推定されていることから、上記能動的少量喫煙者と同様、少量のタバコ煙への曝露の生体影響はかなり大きいことが示唆される。

さらに、大気微粒子、いわゆるPM<sub>2.5</sub>の肺がんリスクは、粒子状物質としての受動喫煙によるリスクと比較しても濃度あたりの影響がさらに大きく、10 μg/m<sup>3</sup>あたり10%前後の報告が多い<sup>(5)</sup>。つまり、タバコ煙や大気汚染物質としての粒子状物質は、私たちの生活環境で通常曝露される濃度においては閾値のない肺がん誘発作用を持ち、その影響は少量であってもとても大きいものといえる。言い換えれば、すでに多くの方が述べられているとおり、受動喫煙に安全な量はないということである。なお、循環器疾患など、肺がん以外の生体影響に目を向けると、少量ほど相対的な生体影響が大きい傾向はさらに強まるとされている<sup>(6)</sup>。

安全性評価を行う際、閾値の存在を仮定することで、よりゆるい側にリスク推定を行う考えがあるが、このような逆のケースもあることを意識する必要がある。

【参考文献】

- 1 Katanoda K et al. J Epidemiol. (2008) 18, 251.  
 2 Peto R et al. BMJ. (2000) 321, 323.  
 3 Inoue-Choi M et al. JAMA Intern Med. (2017) 177, 87.  
 4 Hori M et al. JJCO (2016) 46, 942.  
 5 US-EPA Integrated science assessment for particulate matter. (2009)  
 6 Pope CAIII et al. Environ Health Perspect. (2011) 119, 1616.

## 遺伝子検査は疾患予防への行動変容を促すか？

### Does personal genome testing promote health promotion behavior?



村松 正明

東京医科大学総合病態研究所ゲノム応用医学研究部門分子疫学 教授  
 Masaaki Muramatsu (muramatsu.egi@mri.tmd.ac.jp)

ゲノムワイド関連解析 (GWAS) によって、多くの多因子疾患のリスク変異が同定された。これらの結果を用いて幾つかの仮定をもとに疾患リスクを計算することができる。多因子疾患の遺伝要因は完全に解明されていないが、精度向上が今後も続けられることを前提に、現時点である程度のリスク情報を個人に提供することは出来る。すでに世間では消費者直結型 (direct to consumer = DTC) 遺伝子検査が行われている。DTC 型遺伝子検査の疾病の予防行動への有効性に関しては、概ね効果がないと結論されている。私たちは多因子疾患の遺伝子検査の結果

回付を医療者の説明の元で行った時、個人の子防行動変容に繋がるかどうか予備研究を行った<sup>1)</sup>。被験者は職場検診でリクルートした 20 人 (平均年齢 39 歳、男：女 = 9 : 11) であり、自分の遺伝子を調べることに心配がないことを事前にアンケートで確認した。被験者は改めて検査に関する説明と同意を経て遺伝子検

査を受けた。約一カ月後に医者によって結果回付および説明のセッション (約一時間) を受けた。遺伝子検査の結果回付・説明のセッションの前後およびその後 3 カ月、6 カ月、1 年まで追跡調査を行った。全例が最後まで追跡し得た。その結果、セッションの前後において、現在および十年後の自分の健康状態の捉え方に関して大きな影響は見られなかった。しかし十年後に罹るかもしれない病気に関して、自分でコントロールできるという意識が高まった (表 1)。多くの人は 1 年後も結果を想起することが判った。本調査は自分の遺伝子検査によるリスクコ

ミュニケーションをあらかじめ受け入れた人たちであり、一般にこの結果を敷衍することは出来ない。また遺伝子検査そのものが有効であったのか、医者の説明が有効であったのか、本試験では分別できず、それ故予備試験と位置付けられる。ただし全体のセッションとしては安全で有効に進められることが確認できた。遺伝子検査は被験者と医療者の間のリスクコミュニケーションを仲介する目的に使用することにより、疾患予防の教育ツールとして用いられる可能性が示唆された。

【参考文献】

- 1) Hayashi M, Watanabe A, Muramatsu M, Yamashita N. Effectiveness of personal genomic testing for disease-prevention behavior when combined with careful consultation with a physician: a preliminary study. BMC Res Notes. 11: 223 (2018)

表 1. 遺伝子検査結果回付前後のアンケート結果 (文献 1 より抜粋)

	前	後	Paired T-test
1) 10 年後にもし病気になってしまったら、それはどれくらいの間、続くと思いますか。	4.75	4.65	NS
2) 10 年後にもし病気になってしまったら、あなたの人生及びあなたに近い人々の生活にどれくらい影響を及ぼしますか？	5.8	5.1	NS
3) 10 年後にかかるかもしれないあなたの病気は、あなた自身でどれくらいコントロール (制御) できると思いますか。	5.75	7.1	p<0.01
4) あなたの日常的な習慣や生活態度は、10 年後に病気にならないようにするためにどれくらい役立っていると思いますか？	4.75	6.4	p<0.05
5) これから罹るかもしれないご自分の病気について、考え、理解していると思いますか？	5.65	8.1	p<0.01
6) あなたは 10 年後に病気になるかもしれないと考えると、それはどれくらい感情的な影響 (怒り、恐怖、不安、うつなど) を及ぼしますか？	3.55	3.75	NS

スコア 1 : 全くそう思わない ~ スコア 10 : 全くそう思う NS : 有意差無し

## 画像強調内視鏡による Aberrant crypt foci の観察 Image-enhanced endoscopy for de- tection of aberrant crypt foci

影本 開三

徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学  
Kaizo Kagemoto (kage1733@yahoo.co.jp)



Aberrant crypt foci (ACF) は大腸発癌物質を投与したマウスの大腸にメチレンブルーに濃染する腺管の集合として Bird により報告された。我々は、大腸拡大内視鏡を用いて大腸粘膜にメチレンブルーを散布し生体内で ACF を観察するとともに、健常人、大腸腺腫および癌患者における ACF 数を解析し、ACF がヒトにおいても adenoma-carcinoma sequence の前病変であることを報告してきた。また、ACF はスリダクやアスピリンといった chemopreventive agent を短期間投与することで減少、消失することが確認されている。これらのことから ACF は、大腸癌予防試験や発癌リスク評価のサロゲートマーカーとして有用とされている。しかしながら、ACF 観察には十分な粘膜洗浄や色素散布が必要であり、その手技的煩雑さや労力が問題点として挙げられ、普及に至っていない。一方で narrow-band imaging (NBI) や blue laser imaging (BLI) といった画像強調内視鏡 (IEE) は大腸病変の拾い上げや診断においてその有用性が数多く報告さ

れており、一般的な内視鏡手技として広まっているが、これまでに ACF 観察を行った研究ない。そこで、我々は IEE により直腸 ACF を観察し、その有用性を検討する前向き臨床試験を行った。大腸腺腫、大腸癌の既往のある患者 40 例を対象とし、既報に基づき下部直腸における ACF を IEE で観察したのち、従来法のメチレンブルーによる観察を行った。IEE は NBI 20 例、BLI 20 例の 2 群に分け観察した。IEE による ACF の detection rate (IEE 検出数/メチレンブルー検出数) を主要評価項目とし、副次評価項目として洗浄、染色に要する時間を比較検討した。また、non-dysplastic ACF と dysplastic ACF の IEE 所見も検討した。40 症例で ACF は IEE により 503、メチレンブルーで 616 病変が同定された。IEE detection rate は 81.7%

(NBI : 78.5%、BLI : 84.9%) であった。洗浄、染色に要した時間の比較は IEE/従来法の比較では 1.1/8.2 (min) ( $P < 0.05$ ) と有意差をもって IEE が優れていた。また、内視鏡所見では non-dysplastic ACF では整った pericryptal zone が明瞭に認識されるが、dysplastic ACF では内部の pericryptal zone が不明瞭化することが確認された。IEE による ACF 観察は従来法と比較し detection rate は劣るものの、簡便性では明らかに優れており、新たな ACF 観察法としての可能性が示唆された。今後は chemoprevention の領域を中心に臨床応用が期待され、さらなる検討を予定している。



Blue laser image (BLI) による non-dysplastic ACF。整った pericryptal zone が内部まで明瞭に認識される。

## 臨床研究のサポートについて Support of Clinical Research

坂野 克久

CPCC 株式会社 臨床試験企画部  
Sakano Katsuhisa (k.s@cpcc.co.jp)



ジレントとして国立がんセンター研究所に在籍していた頃が大変お世話になりました。現在、私は食品の臨床研究をサポートする会社に勤務しております。

私たちを取り巻く環境は、少子高齢化が進み、年金、福祉、医療などの社会保障制度について多くの問題を抱える時代を迎えています。この社会背

若林敬二先生、高橋真美先生、編集

委員の武藤先生には、私がりサーチレ

景の中、健康増進法における「セルフメディケーション」という考えのもと開発される特定保健用食品、機能性食品、医薬品等の研究・開発が国内において積極的に進んでまいりました。食品は薬と異なり、治療ではなく、病気になる前の状態（未病状態）を改善または病態への移行を抑制することを目的としており、開発される商品は主に生活習慣病の予防に関係するものが多いのが現状です。がん予防の観点からするとリスク要因の一部（例えば、肥満）を除くお手伝いをしているという意味では、私も少しはがん予防に寄与できているのかもしれませんが。

これまでに多くの製品についての研究・開発サポートをさせて頂きました

が、同じ素材を用いて試験をしても評価項目に対するレスポンスの良い人と悪い人がいます。食品は医薬品ではないので劇的な効果が現れないのは当然ですが、我々も何とか結果のブレを少なくし、試験の精度を向上させるために、この課題について社内でも議論をしてきました。議論の中で浮上したのは、やはり「被験者の背景が一番影響する因子である」という仮説です。そこで、ご依頼頂く研究・開発の方と相談しながら、できる限り性別・年齢・評価項目の数値などの背景を揃えるように試験参加者をリクルートしましたが、試行錯誤が続いておりました。そんな中、腸内環境の研究を得意とされる株式会社メタジェン様との出会いが

あり、「前述の要因の一端は腸内環境による」という仮説を設定し、昨年度に日本人腸内環境の背景を知る目的で共同研究を行いました。無事に試験は完遂し、現在どのような結果がでるか楽しみにしております。また、腸内環境へのアプローチとしては、武藤先生らが行っている「野沢菜」の臨床試験に関してもお手伝いをさせて頂いております。研究者一人では十分に臨床研究ができない程、法律も複雑になり、足元をすくわれない様に外部のサポートを期待する研究者が増えてきているのが現状です。今後も、食品の臨床研究を通じて、少しでもがん予防に寄与できれば幸いと考えております。

## 家族性高コレステロール血症 と動脈硬化について

### Familial hypercholesterolemia and atherosclerosis

堀 美香

国立循環器病研究センター研究所病態代謝部動脈硬化研究室長  
Mika Hori (mihori@ncev.go.jp)



体 (LDLR) 及びその関連遺伝子である PCSK9 遺伝子が同定されていますが、本邦の FH のうち約 40% は原因不明です。我々は、この原因不明家系について、全ゲノム・エクソーム解析を実施し、新規原因遺伝子の探索を進めています。また、既知原因遺伝子について、PCSK9 遺伝子 V4I 変異は、単独変異では FH の病態への寄与は小さいが、LDLR 遺伝子変異と重なることにより、LDL-C 値の上昇ならびに冠動脈疾患の発症が 30% 上昇することを報告し、遺伝子解析から冠動脈疾患の重症度が判定可能であること、PCSK9 V4I が病態修飾因子として機能することを示しました (Ohta, Hori, JCL, 2016)。

FH は早期診断・適切な治療が予後改善をきたすことが明らかですが、認知度・診断率が低いため、この疾患について少しでも多くの皆様を知って頂ければと思います。

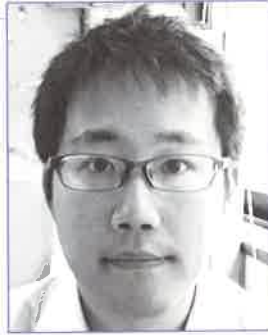
私は、2009年4月-2011年8月まで国立がん研究センター研究所がん予防基礎プロジェクト・発がんシステム研究分野にリサーチレジデントとして所属し、がん予防の世界に飛び込み、たくさんの先生方にお世話になりつつ、生活習慣病と膵臓がんとの関連について研究していました。特に、膵臓の脂肪浸潤の膵臓がんにおける意義について動物モデルや臨床検体を用いて検討しておりましたが、2011年9月に大阪の国立循環器病研究センター研究所に異動し、現在に至ります。

現在は、生活習慣病をベースとした動脈硬化のメカニズムとそのリスクについて、遺伝子・分子レベルで解析し、

幹細胞を用いた動脈硬化の新しい治療法の開発等を行っております。動脈硬化のリスクとして、高 LDL-C コレステロール (LDL-C) 血症があげられますが、遺伝的に高 LDL-C 血症を呈する家族性高コレステロール血症 (FH) は、国内で 200-500 人に 1 人の割合で、約 24-60 万人の患者が存在する、非常に高頻度の常染色体優性遺伝性疾患です。FH は長期間にわたる高 LDL-C 血症への暴露により重度な動脈硬化症を合併し、特に、冠動脈疾患 (狭心症・急性心筋梗塞) の合併は 30-40% 程度と高率であり、一般成人に比べて 15-20 年早期に発症します。FH の原因遺伝子として、本邦では、LDL 受容

# 発酵玄米による炎症発がんに対する予防効果

## Chemopreventive Effects of Fermented Brown Rice and Rice Bran by *Aspergillus Oryzae* on Inflammation-Related Carcinogenesis



小沼 邦重

鳥取大学医学部生命科学科生体情報機能学講座 助教  
Kunishige Onuma (k.onuma@med.tottori-u.ac.jp)

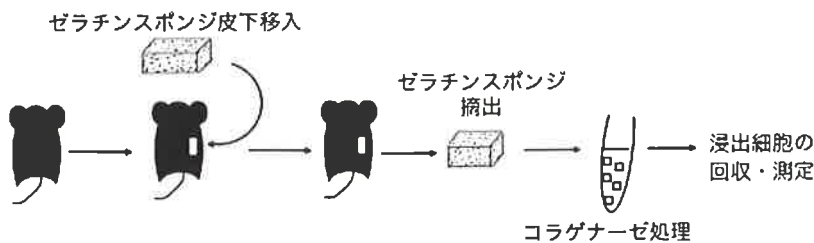
近年では、医食同源の発想から予防的な効果を期待する食効の考え方が広まり、健康食品への関心が高まっております。日本では古来より多くの発酵食品が食されており、味噌、醤油、納豆に代表されるように、原料や発酵過程によって食品の成分や生体における機能が変化する食品が多く存在します。実際に、味噌は胃がん防止に効果を発揮し、納豆は梗塞を予防する機能があるとされております。したがって、発酵技術と食材の組み合わせを工夫することは、疾患に予防的効果を発揮する新たな食品の発見につながると考えられます。そこで、日本人に馴染みのある玄米をアスペルギルス・オリザ菌にて発酵させて作った食品である fermented brown rice and rice bran by *aspergillus oryzae* (FBRA) に、炎症を背景とした発がんを予防する効果があるか検討しました。我々はこれま

で、ヒト発がん要因の一つである炎症に着目し、炎症局所に浸出する炎症細胞数を指標として、炎症の程度を数値化できる生体モデルを確立しました(図1、文献1)。炎症を誘発する2日前からFBRAを予防的に自由摂取させると、FBRAは炎症局所への炎症細胞の浸出を阻害しました。次に、FBRAが炎症の先にある発がんを抑制するか検討しました。炎症発がんモデル(図2)に前述と同様にFBRAを予防的に摂取させたところ、FBRAを摂取させた群において発がん頻度の低下が見られました(文献2)。これまでにFBRAは、大腸、肝臓、食道、胃、膀胱、口腔、肺における化学発がんを抑制することが報告されております(森秀樹先生ら、岐阜大学)。本研究で示した炎症発がんに対する予防効果は、これに加わる新たな知見です。発がん研究の歴史を見ても、多種多様な

がん種に効果を示す食品は少なく、FBRAはがんを治療あるいは予防する機能を持った有用な食品の一つであると考えられます。最近では、FBRAの抗変異原性に着目し、炎症による発がんを抑制する機構を解析しております。

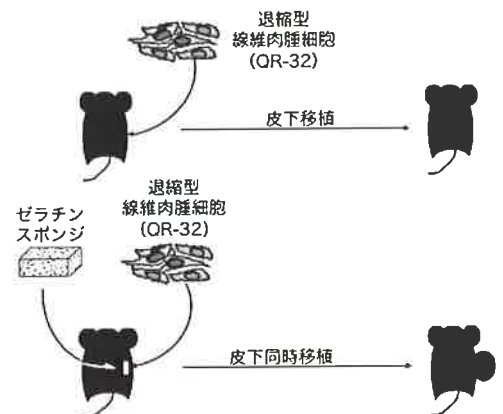
### [参考文献]

- 1) Onuma K, Suenaga Y, Sakaki R, Yoshitome S, Sato Y, Ogawara S, Suzuki S, Kuramitsu Y, Yokoyama H, Murakami A, Hamada J, Nicolson GL, Kobayashi M, Fujii J, Okada F. Development of a quantitative bioassay to assess preventive compounds against inflammation-based carcinogenesis. *Nitric Oxide*. 1; 25 (2): 183-94, 2011
- 2) Onuma K, Kanda Y, Suzuki Ikeda S, Sakaki R, Nonomura T, Kobayashi M, Osaki M, Shikanai M, Kobayashi H, Okada F. Fermented Brown Rice and Rice Bran with *Aspergillus oryzae* (FBRA) Prevents Inflammation-Related Carcinogenesis in Mice, through Inhibition of Inflammatory Cell Infiltration. *Nutrients*. 8; 7 (12): 10237-50, 2015



(図1) 炎症の程度を数値化する生体モデル

図1) 異物であるゼラチンスポンジの移入によって炎症が誘発され、炎症細胞が浸出する。炎症細胞数を計測することで、炎症の程度を数値化することができる。



(図2) 炎症を背景とした発がんモデル

図2) 退縮型線維肉腫細胞であるQR-32細胞は同系マウスの皮下に移植すると退縮するが、異物であるゼラチンスポンジとともに移植すると炎症が惹起され皮下で増殖する。

## ヒト多能性幹細胞の品質管理 を簡便化

### Simplify quality control of human pluripotent stem cells

伊藤 弓弦

(国研)産業技術総合研究所 創薬基盤研究部門 研究グループ長  
筑波大学 生命環境系 教授  
Yuzuru Ito (yuzu-itou@aist.go.jp)



多能性幹細胞表面に特異的な「Fuc  $\alpha$  1-2Gal  $\beta$  1-3GlcNAc (H タイプ 1 糖鎖)」や「Fuc  $\alpha$  1-2Gal  $\beta$  1-3GalNAc (H タイプ 3 糖鎖)」に対して結合特異性を示すことが明らかになっている。そして、蛍光標識した rBC2LCN を、多能性幹細胞を培養している培地中に添加するだけで、良質な多能性幹細胞と逸脱細胞を見分けることが可能となる。(図 B: 今回は、位相差像で見ても明らかに逸脱を判別可能な例を用いたが、実際はより判別しにくい事例にも対応可能である) 添加後 1~2 時間程度で染色可能なため、基礎研究から製造現場まで広く使用可能な技術と考えられる。また、糖鎖アレイを用いた解析から、rBC2LCN は H タイプ 1 又は H タイプ 3 糖鎖を含有する糖鎖構造である、「Lewis b 糖鎖 (Fuc  $\alpha$  1-2Gal  $\beta$  1-3 (Fuc  $\alpha$  1-4) GlcNAc)」や「Globo H 糖鎖 (Fuc  $\alpha$  1-2Gal  $\beta$  1-3GalNAc  $\beta$  1-3Gal  $\alpha$  1-4Gal  $\beta$  1-4Glc)」に対して結合する性質があることも明らかになっている。今後、様々な用途で当該プローブが利用されることが期待される。

ヒト幹細胞を用いた臨床研究が本格化して、10 年以上経とうとしている。その間に、京都大学の山中教授らによって人工多能性幹細胞 (iPS 細胞) の樹立が報告され、平成 26 年には理化学研究所の高橋プロジェクトリーダーらによって、世界で初めて iPS 細胞由来の網膜色素上皮細胞が移植された。また、平成 30 年には肝疾患乳児に対する胚性幹細胞 (ES 細胞) 由来肝細胞移植のための治験申請もなされており、いよいよ多能性幹細胞を用いた再生医療も実用化に向けて動き出したと言える。

ヒト多能性幹細胞から再生医療等製品を製造する上で、「多能性=種々の細胞に分化可能なこと」の維持をモニタリングすることは重要な技術要素である。ヒト多能性幹細胞は、ディッ

シュ上で接着培養する場合コロニーを形成しながら増殖していく。しかしながら、ちょっとした培養条件の変化などから、多能性を失った「逸脱状態」になることがあり、そのまま培養を続けると、製品の品質を著しく悪化させる原因となる。(図 A) 勿論、Nanog や SSEA4、Tra-1-60 等の特異的マーカーに対する抗体染色を行うことで多能性の検出は可能であるが、ホルマリン固定を行い 1 日以上時間をかけて行う必要があり、簡便性に欠けていた。そこで我々は、生きたまま染色が可能な「ヒト多能性幹細胞特異的プローブ rBC2LCN」を開発した。rBC2LCN は、*Burkholderia cenocepacia* 由来の BC2L-C タンパク質の N 末端ドメインを大腸菌で発現させたりコンピナントレクチンであり、未分化状態のヒト

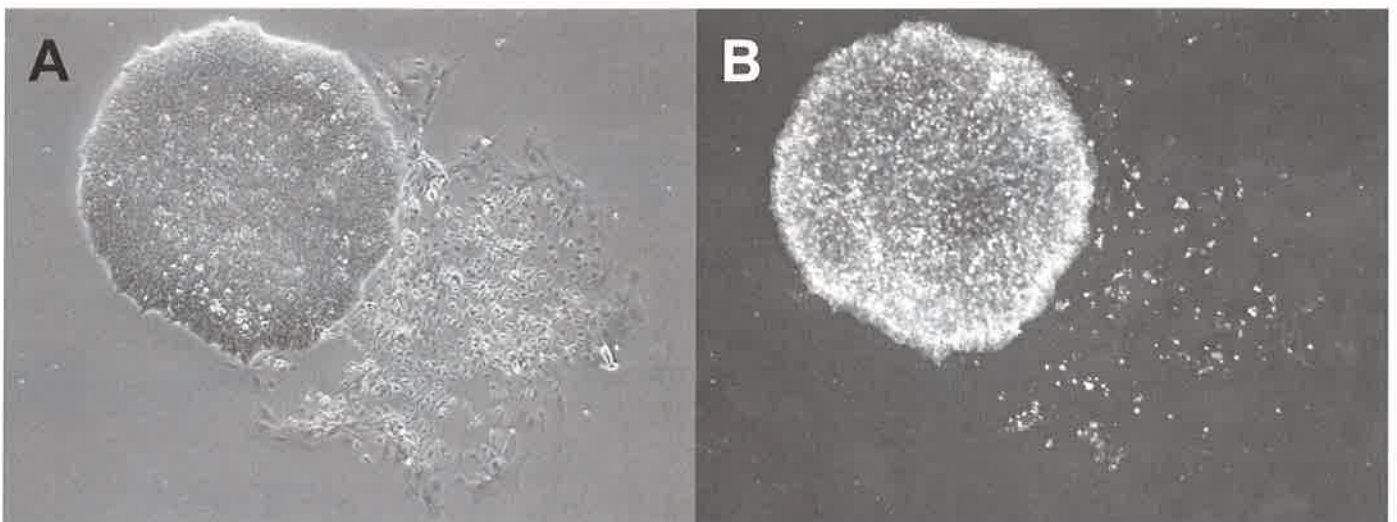


図 ヒト ES 細胞コロニーに対する rBC2LCN 染色像

A: 位相差像。左側のコロニーに対して、右側に逸脱した細胞が分散している。  
B: 蛍光標識した rBC2LCN による染色像。



# 古くて新しく、有望かもしれない発がん予防物質

## An old and new agent being presumably promising for cancer prevention



森 秀樹  
岐阜大学 名誉教授  
Hideki Mori (hidmori@gifu-u.ac.jp)

10 数年も前のことになるが、現日本がん予防学会名誉会員の小林 博先生から北海道の食品会社が作っている玄米と米糠の発酵物質の発がん予防作用の検討をしてみないかとの誘いを受けた。純粋な化学物質でもなく、かなり躊躇したが、かつて米の胚芽の大腸発がん予防作用の成績を出している<sup>(1)</sup>、米国健康財団に居た時、Dr. B.S. Reddy (故人) の小麦糠の大腸発がん抑制の研究<sup>(2)</sup> に携わったこともあるので、泥臭い研究を嫌がる教室員を説得して、少しでもこの件に関わることにした。最初に AOM を用いたラットの大腸発がんへの影響を見る実験を行った。この実験結果が良かった (表 1)<sup>(3)</sup> こともあって、この物資 [fermented brown rice and rice bran with *Aspergillus oryzae* (FBRA)] に関わる発がん予防の研究は少しだけではなく、時間を含めて大がかりなものになってしまった。大腸発がんの抑制実験以降、DEN による肝発がん (ラット)<sup>(4)</sup>、NMBA による食道発がん (ラット)<sup>(5)</sup>、BBN による膀胱発がん (マウス)<sup>(6)</sup>、MNNG による胃発がん (ラット)<sup>(7)</sup>、NNK による肺発がん (マウス)<sup>(8)</sup> を試み、すべて良い結果を得た。但し、DMBA による乳腺発がん、Min マウスにおける自然発生腸管腫瘍では抑制作用は認められなかった。これらはすべて岐阜大学医学研究科腫瘍病理学教室の諸君の努力によって行われたが、実験担当者の一人であった久野君の名古屋市立大学医学研究科腫瘍病理学教室への転出後は、FBRA の研究は同君を中心に名古屋市立大学にて行われ、BOP による睪発がん (ハムスター)<sup>(9)</sup>、TRAP ラットにおける自然発生前立腺がんに対しても予防効果が認められた<sup>(10)</sup>。

FBRA の動物モデルにおけるがん発生抑制の機序は不明であるが、

FBRA の抗酸化性、抗変異性、細胞増殖の抑制、アポトーシスの誘導、免疫力の増強などが推定される。但し、FBRA の人に対する効果は不明である。しかし、疾病予防に対する安全な食の開発は古くから人類の課題の一つであり、この物質の様な身近な伝統的食物に少し手を加えたものが存外有望であるかもしれない。

### 参考文献

- (1) Kawabata K et al: Dietary prevention of azoxymethane-induced colon carcinogenesis with rice-germ in F344 rats. *Carcinogenesis*, 1999; 20: 2109-2115.
- (2) Reddy B S, Mori H et al: Effect of wheat bran and dehydrated citrus fiber on azoxymethane-induced intestinal carcinogenesis in Fischer 344 rats. *J Natl Cancer Inst*, 1981; 66: 553-557.
- (3) Katayama M et al: Preventive effect of fermented brown rice and rice bran against colon carcinogenesis in male F344 rats. *Oncol. Rep.*, 2002; 9: 817-822.
- (4) Katayama K et al: Preventive effect of fermented brown rice and

rice bran on diethylnitrosoamine and phenobarbital-induced hepatocarcinogenesis in male F344 rats. *Oncol. Rep.*, 2003; 10: 875-880.

- (5) Kuno T et al: Preventive effect of fermented brown rice and rice bran on N-nitrosomethylbenzylamine-induced esophageal tumorigenesis in rats. *Int. J. Oncol.*, 2004; 25: 1809-1815.
- (6) Kuno T et al: Chemoprevention of mouse urinary bladder carcinogenesis of fermented brown rice and rice bran. *Oncol. Rep.*, 2006; 15: 533-538.
- (7) Tomita H et al: Preventive effect of fermented brown rice and rice bran on N-methyl-N'-Nitro-N-nitrosoguanidine-induced gastric carcinogenesis in rats. *Oncol. Rep.*, 2008; 19: 11-15.
- (8) Phutthaphadoong S et al: Chemopreventive effects of fermented brown rice and rice bran against 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl) -1-butan-induced lung tumorigenesis in female A/J mice. *Oncol. Rep.*, 2009; 21: 321-327.
- (9) Kuno T et al: Preventive effects of fermented brown rice and rice bran against N-nitrosobis (2-oxopropyl)amine-induced pancreatic tumorigenesis in male hamsters. *Oncol. Lett.*, 2015; 10: 3377-3384.
- (10) Kuno, T et al: Preventive effects of fermented brown rice and rice bran against prostate carcinogenesis in TRAP rats. *Nutrients*, 2016; 8: 421;doi:10.3390/nu8070421

FBRA の大腸発がんに対する影響 (%)

Groups (処置)	全腸管		大腸	
	全腫瘍	腺がん	全腫瘍	腺がん
AOM alone	70	56	67	44
AOM + 2.5% FBRA	58	45	50	38
AOM + 5.0% FBRA	63	56	59	42
AOM→2.5% FBRA	59	46	46	35
AOM→5.0% FBRA	39*	21*	29*	18*
5% FBRA alone	0	0	0	0
Non treatment	0	0	0	0

\*Significantly different from the group with AOM alone.  
+: initiation phase →: promotion phase

## 第25回日本がん予防学会 開催案内

会 期：2018年6月27日(水)～28日(木)  
 会 場：サンポートホール高松 4階第1小ホール  
 香川県高松市サンポート2-1 (JR高松駅隣接)  
 会 長：今井田 克己先生 (香川大学医学部腫瘍病理学 教授)

### プログラム概要 (予定)：

6月27日(水)

12:55 - 13:00 開会挨拶  
 13:00 - 14:40 シンポジウム1  
 15:30 - 17:30 メインシンポジウム  
 18:00 懇親会 (レストラン ミケイラ、会費制)

6月28日(木)

09:30 - 11:10 シンポジウム2  
 11:10 - 12:00 ポスター討論  
 13:30 - 13:50 特別講演  
 13:55 - 15:15 一般口演1・2  
 15:20 - 15:25 閉会の辞

11:50 - 12:50 日本がん予防学会 理事会  
 14:40 - 15:30 化学予防臨床試験会議  
 6月28日(木)

09:00 - 09:30 日本がん疫学・分子疫学研究会 総会  
 11:10 - 11:50 認定がん予防エキスパート制度実行委員会  
 12:00 - 13:00 日本がん予防学会 評議員会  
 13:00 - 13:30 日本がん予防学会 会員総会  
 15:40 - 17:10 がん予防学会認定セミナー

### 参加費：

学術大会：事前登録 一般7,000円・大学院生4,000円  
 当日登録 一般8,000円・大学院生5,000円  
 懇親会費：事前登録 一般・大学院生5,000円  
 当日登録 一般・大学院生6,000円  
 (事前登録は終了しました)

### 関連行事：

6月27日(水)

10:30 - 11:30 日本がん疫学・分子疫学研究会 幹事会

## 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  
 本荘 哲  
 (国立病院機構福岡病院 小児科)

一般社団法人 日本がん予防学会  
 第2回 認定制度セミナー  
 日時 2018年6月28日(木)  
 15:40 - 17:10  
 場所 サンポート高松

## がん予防学会認定セミナーのご案内

日本がん予防学会 認定がん予防エキスパート称号の認定及びこの認定制度は、がん予防に関する正確で科学的に有効ながんの予防に関する知見の普及、および社会実践を掲げる「一般社団法人 日本がん予防学会」の理念に基づき、適正ながん予防の指導、教育、講演をなしうる人材を育成することを目的として実施しております。認定がん予防エキスパートの称号及び制度が、社会にどれだけ貢献できるかに関しては、まだ模索中であることは否めませんが、がん予防の専門家が少ない現状を打破するきっかけになると信じております。

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：[jacp2018@med.kagawa-u.ac.jp](mailto:jacp2018@med.kagawa-u.ac.jp)

### 〈編集後記〉

#### The Editor's postscript

NEWS LETTER No.96 をお届けいたします。「私のがん予防」は森 秀樹先生にご執筆いただき、縄文人型ウォーキングをご紹介いただきました。最近私は、がん予防法の普及のためには、がん予防の話題が日常会話に出てくる様なコミュニティーを作ることが大切だと思うようになりました。会話により刺激を受け、「ご近所さんが縄文人型ウォーキングを始めたから、私もしよう」という様な連鎖が起きれば素晴らしいな、と思っています。今号では、疫学から基礎まで幅広い先生

方にご寄稿いただきました。今をトキメク研究者による示唆に富む様々な話題をいただけたと思っています。ご執筆いただいた先生方に厚く御礼申し上げます。

武藤 倫弘

Michihiro Mutoh (mimutoh@ncc.go.jp)

#### 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

#### 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

今井田克己 (香川大学医学部腫瘍病理学教授)

#### 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)