

# NEWS LETTER

No.99

2019 Jun.

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

## CONTENTS

- 01 私のがん予防  
(浜島 信之)
- 02 私とがん予防研究  
(今井田克己)
- 03 長鎖非翻訳 RNA とがん  
(近藤 豊)
- 03 低温大気圧プラズマによる  
がん治療およびがん予防  
(田中 宏昌、堀 勝)
- 04 倉敷の地からがん予防に  
想いを馳せて  
(大槻 剛巳)
- 05 芳香族アミン取り扱い化学工場  
での職業性膀胱癌  
(鰐淵 英機)
- 06 骨微小環境におけるがん幹細胞  
を標的とした骨転移の予防  
(二口 充)
- 06 肝がん今昔  
(神田 浩明)
- 07 がん研究における  
フェロトキシス  
(豊國 伸哉)
- 07 編集後記  
(豊國 伸哉)

### 私のがん予防 My behavior for cancer prevention



浜島 信之

名古屋大学大学院医学系研究科医療行政学  
Nobuyuki Hamajima (nhamajim@med.nagoya-u.ac.jp)

家族性腫瘍の家系、職業性がん発生要因高濃度暴露、がん発生感染症、喫煙、極度の偏食などの確立したハイリスク要因を持っていない場合、わが国で通常の生活を送っている者が更にごん発生リスクを下げる生活を模索実践することは、あまり有用でないように思っています。寿命よりも早いがん死亡を防ぐために、頻度が高いがんについて侵襲の小さいがんスクリーニング検査を時々受けるようにはしています。

発展途上の国においては、喫煙、がん発生感染症、職業性がん発生要因暴露についての知識がなく、多量暴露によりがんとなる多くの貧しい人たちがいます。そんな人々に対する啓蒙活動を政府、国内外の支援者、研究者が行っていますが、行動変容は容易ではありません。WHOをはじめとする国際支援組織は、健康を守るための行動変容に力を入れており、Communication for behavioral impact (COMBI) とい

う教材を作成しています。行動変容のプロセスにはいくつかのモデルが提案されていますが、COMBI ではHICDARM\*という段階で説明をしています。2018年5月28日から6月8日まで名古屋大学鶴舞キャンパスにて専門家を招いて国際研修コースを開催し、私は概要を勉強する機会にめぐまれました。食べすぎ飲みすぎ運動不足など健康によくない行動をどのようにコントロールするか、自分の課題を解決する契機になりましたが、まだHICDARMのReinforceまでいっておらず、Maintainもできていません。

職務としてアジアの医療に接する機会が多くあります。写真はミャンマーのマングレーにありますU Hla Tun Hospice (Cancer) Foundationを訪問し、ミャンマー人の教員、卒業生と共に業務用洗濯機を寄贈した時のものです。このホスピスは寄付により運営されており、病床は50床ですが、入居者

は30名ほどでした。日本の感覚からいうと末期というわけではない人もがん治療を受けられないこともあり入所しています。ミャンマーでは多くのがん末期患者さんは在宅で最期を迎えています。種々の理由から同施設に行き着いた方たちです。この施設の訪問は、がんを受け入れ、死に対するスピリチュアルな面での準備、がん患者さんのスピリチュアルな世界での支援の必要性を私に実感させてくれました。そして私のがん予防活動の意欲を更に高めてくれました。

\* HICDARM (ヒックダーム) とは以下のプロセスの略語です。

|                    |   |
|--------------------|---|
| First, we          | Hear about the behaviour,   |
| then we are        | Informed about it,  |
| and later          | Convinced that it is worthwhile.  |
| In time, we        | Decide to act on the new behaviour.   |
| and later we       | Act on the new behaviour.   |
| We then            | Reinforce our action by feeling satisfied about carrying out the behaviour. |
| If all is well, we | Maintain the behaviour.   |

[https://www.who.int/ihr/publications/combi\\_toolkit\\_outbreaks/en/](https://www.who.int/ihr/publications/combi_toolkit_outbreaks/en/) 10頁より



## 私とがん予防研究 My research carrier of cancer prevention



今井田克己

香川大学理事・副学長

Katsumi Imaida (imaida@med.kagawa-u.ac.jp)

私は平成31年3月末で香川大学医学部の教授を定年退職することになりました。引き続き香川大学の本部に残ることになりましたが、現職の教授としての研究はとりあえず終了となります。ここで、がん予防に関しての研究生活を振り返ってみたいと思います。私が、日本がん予防学会の会員となりましたのが平成8年で、平成20年からは評議員としてこの学会にかかわることになりました。私の主な研究テーマは化学発がん、ラットやマウスを用いて、化学物質などの発がん性の有無を研究してきました。発がん物質を早期に検出し、それを我々の身近な環境から除去できれば、環境化学発がんのリスクを抑えることができる、即ちがんの一次予防に貢献できると考えて

います。そのためには、早期に被験物質の発がん性の有無を判定する必要があります。私の出身である名古屋市立大学医学部第一病理学では、当時の教授だった伊東信行先生(後の名古屋市立大学学長)を中心に、「ラット肝中期発がん性試験法」(伊東モデル)の開発を精力的に進められ、その結果は、ラットで2年間を要する「がん原性試験」の結果と高い確率で一致することがわかりました。そして、この試験モデルはがん予防物質(Cancer chemopreventive agents)の発見にも応用可能であることがわかり、がんの化学予防物質の検討を進めることができました。

そして、香川大学に赴任後は「肺」発がん性に注目して研究を進め、特に、たばこ特異性ニトロサミンである

4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)を用いた肺発がんモデルを用いた肺発がんの抑制物質の検討を行いました。その中で、喫煙者の肺発がんの発生が薬物代謝に関連した遺伝子多型と非常に関連性がある、との研究成果を基に、マウス肺発がんモデルのマウスにCYP2A6の阻害剤を投与すると、NNK肺発がんを強力に、そして用量相関性に抑制することが明らかになりました。これは、in vitroの系では証明ができないことであり、マウスなど個体レベルでの研究でないと証明ができないことで、大変注目されました。喫煙に関連する肺発がんには遺伝子多型が影響し、発がんになりやすさにも個体差があることを実験的に、明瞭に証明できたと考えています。平成30年6月には、第25回日本がん予防学会を、日本がん疫学・分子疫学研究会との合同で、高松で共同開催できたことは大変光栄なことでした。

これまで、38年にわたり、発がん研究、がん予防研究を続けられたことは、がん予防学会の会員の皆様の支えがあつてのことであり、ここに改めてお礼申し上げます。

## 長鎖非翻訳 RNA とがん Roles of long non-coding RNA in cancer

近藤 豊

名古屋大学大学院医学系研究科腫瘍生物学  
YUTAKA KONDO (ykondo@med.nagoya-u.ac.jp)



私たちの研究室ではタンパク質に翻訳されない RNA について研究を行っています。30 億塩基対からなるヒトゲノム中で、タンパク質情報をコードしている領域は 2% 程度であるにもかかわらず、実際には 80% 以上のゲノム領域が転写され RNA が作られます。こうしたタンパク質に翻訳されないノンコーディング RNA のうち約 200 塩基以上の長い RNA を長鎖ノンコーディング RNA (long non-coding RNA, lncRNA) と呼びます。lncRNA はエピゲノム調節、転写、RNA の安定性やスプライシングなど生体の様々なプロセスに関与することが知られており、現在 20,000 種類近くの lncRNA

は恐らく何らかの機能を持つことが予測されています。がんにおいても lncRNA の変異や発現異常が、がん細胞の性格や病態に影響することがわかってきました。

例えば HOTAIR と呼ばれる lncRNA はヒストンメチル化酵素複合体と結合し、エピゲノムを改変することで HOXD 遺伝子群の発現を抑制します。乳がん細胞では、HOTAIR の発現亢進と転移の促進の関連が報告されています。核内構造体の調節にかかわる lncRNA として NEAT1 や MALAT1 が知られていますが、これら 2 つの lncRNA は核内構造体と転写因子の相互作用に影響し遺伝子の発

現を変化させます。これまでに NEAT1 はホルモン治療耐性の前立腺がん細胞で高発現を示すことや、MALAT1 は肺がんの転移に関与することが報告されています。私たちの研究室でも TUG1 という lncRNA が、マイクロ RNA やヒストンメチル化酵素複合体との相互作用を介して、膠芽腫細胞の性質を変化させることを報告してきました。最近予想外の TUG1 の働きを発見し、久しぶりの驚きと興奮で lncRNA 研究に魅せられています。

予想以上に数多く存在する lncRNA は、DNA-RNA-タンパク質のセントラルドグマに、機能分子としての RNA の重要性を加えました。がんの診断・治療分野においても、がんの悪性化にかかわる lncRNA は新しい治療標的として期待されます。また疾患関連 SNPs の多くはゲノムのノンコーディング領域に存在しており、将来がんを含めた疾患発症の予測遺伝子カタログが開発された際には、lncRNA の SNPs の違いも利用されるのかもしれませんが。今後の lncRNA に関わる研究に期待が膨らみます。

## 低温大気圧プラズマによる がん治療およびがん予防 Cancer therapy and prevention using cold atmospheric plasma

田中 宏昌

名古屋大学低温プラズマ科学研究センター 教授  
Hiromasa Tanaka (htanaka@plasma.engg.nagoya-u.ac.jp)



堀 勝

名古屋大学低温プラズマ科学研究センター センター長  
Masaru Hori (hori@nuce.nagoya-u.ac.jp)



近年、低温大気圧プラズマの医療応用研究が盛んに行われている。ここでいうプラズマとは固体、液体、気体につ

ぐ物質の第 4 の状態として知られるプラズマのことであり、大気圧下で生体に照射可能なほど低温なプラズマを生成

する技術が開発されたことで、創傷治療、止血、がん治療などプラズマの様々な医療応用が可能となった。このような背景の中、我が国ではプラズマがもたらす画期的な治療効果の作用機序を明らかにすることを目的として新学術領域「プラズマ医療科学の創成」(領域代表：堀勝、2012 年度～2016 年度)が立ち上がった。名古屋大学では電子密度の高い低温大気圧プラズマ発生装置を独自に開発し、プラズマによるがん治療を目的としてこれまでに世界を先導する成果を挙げ続けている [1-3]。

これまでもプラズマを直接照射することによる抗腫瘍効果は報告されていたが、我々はプラズマを照射した培養液が抗腫瘍効果を示すことを新たに見出し、これをプラズマ活性培養液 (Plasma activated medium, PAM) と名付けた (図 1、[4])。その後、世界中でプラズマ照射した溶液によるがん治療研究が盛んに行われるようになって

た。我々は更にプラズマ照射した乳酸リンゲル液 (Plasma activated Ringer's lactate solution, PAL) による抗腫瘍効果も見出し [5]、作用機序の解明、動物実験による有効性、安全性の評価を進めている。例えば、産婦人科、消化器外科ではプラズマ活性溶液による腹膜播種治療研究を進めており、病理学的な解析も可能な体制が築かれている。プラズマあるいはプラズマ活性溶液には、その作用条件を制御することにより、細胞・組織の殺傷効果のみならず、増殖効果や免疫系の活性効果を発揮することが可能である知見も得ており、今後、がんの治療に加え、がんの予防など様々な医療応用が展開されると期待している。

#### 文献

- [1] H. Tanaka, M. Mizuno, K. Ishikawa, S. Toyokuni, H. Kajiyama, F. Kikkawa, M. Hori, Molecular mechanisms of non-thermal plasma-induced effects in cancer cells, *Biological chemistry*, (2018).
- [2] H. Tanaka, M. Mizuno, K. Ishikawa, S. Toyokuni, H. Kajiyama,

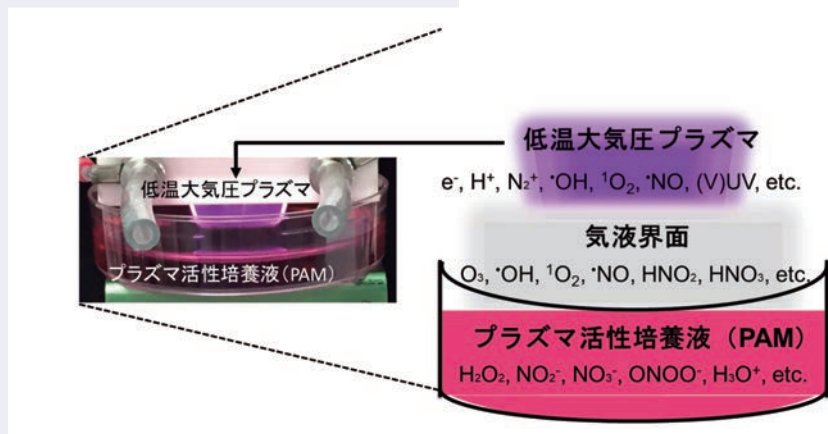


図1 プラズマ活性培養液 (PAM)

- F. Kikkawa, M. Hori, New hopes for plasma-based cancer treatment, *Plasma*, 1 (2018) 150-155.
- [3] H. Tanaka, K. Ishikawa, M. Mizuno, S. Toyokuni, H. Kajiyama, F. Kikkawa, H. R. Metelmann, M. Hori, State of the art in medical applications using non-thermal atmospheric pressure plasma, *Rev. Mod. Plasma Phys.*, 1 (2017) 1: 3.
- [4] H. Tanaka, M. Mizuno, K. Ishikawa, K. Nakamura, H. Kajiyama, H. Kano, F. Kikkawa, M.

- Hori, Plasma-Activated Medium Selectively Kills Glioblastoma Brain Tumor Cells by Down-Regulating a Survival Signaling Molecule, AKT Kinase, *Plasma Medicine*, 1 (2013) 265-277.
- [5] H. Tanaka, K. Nakamura, M. Mizuno, K. Ishikawa, K. Takeda, H. Kajiyama, F. Utsumi, F. Kikkawa, M. Hori, Non-thermal atmospheric pressure plasma activates lactate in Ringer's solution for anti-tumor effects, *Sci Rep*, 6 (2016) 36282.

## 倉敷の地からがん予防に想いを馳せて From the land of Kurashiki, feeling the thought on cancer prevention

大槻 剛巳  
川崎医科大学衛生学 教授  
Takemi Otsuki (takemi@med.kawasaki-m.ac.jp)



2018年の年末に、川崎医科大学で産学連携的財産管理室の室長を仰せつかっている関係で、大学から西北西、高梁川を渡って、小田川沿いとある企業を訪問するにあたって、車を走らせていた。今回の企業訪問は、2017年2月から川崎医科大学発で開催しているKMSメディカル・アークという産学官連携関連の展示会（ものづくりや栄養、福祉、医療に関連する岡山県内を中心とした企業出展、本学はじめ関

連の大学の研究者からの研究シーズ紹介、ならびにメディカル・スタッフからの医療現場のニーズ紹介）でありマッチングの会からの福祉関係の製品開発に関連する打合せを兼ねたものであった。そして、その途中、「平成30年7月豪雨」と気象庁が命名した未曾有の集中豪雨の被害の現場であった倉敷市真備町も通り抜けたのであった。当時は、完全に水没していた県道沿いも、車の往来も多く、周囲の店舗など

も、それなりの賑わいを見せていたが、それでもまだ休業中のスーパーも目についた。また、大学院生の頃の日曜などに、カレーの美味しさとステキな音でJAZZが流れていることで、好んで訪れていたこの地区のJAZZ喫茶（+軽食）のお店が、この訪問の一カ月弱前の地元新聞の報道で、仮店舗とも呼べないワゴンのような形で、営業を再開したと知っていたのだが、往路では県道沿いの駐車場もひっそりしたままで、残念な思いを抱いてしまった。ただ、帰路ではそのワゴンでコーヒーの販売を（営業時間が限られているのかも知れない）されている様子と、それを求めて集まっていっしょの方々も見て、気持ちが少しだけ和むとともに、半年が過ぎた段階であっても、まだまだ復興に向けては、膨大な時間が必要なのだろうかあとということを、改めて感じさせられるのだった。そう

例えば、訪問した会社の工場長も、通勤で真備地区を通過していらっしゃるそうだが、夜になると、被災前にそれぞれに日々の生活の営みを当たり前のように見せてくれていた家々の灯も見えないこと、被害の大きさを改めて感じさせられると語られていた。確かに、大学の職員の中にも、被災地に在住であった方が、家族みんなで、現状でも近隣の別の市の親戚の住宅で住まわっているケース、早々に大学近くにアパートを借りざるを得なくなった話なども耳にした処であった。

繊維・粒子状物質の免疫影響を研究テーマとしている我々の教室では、ア

スベストの免疫影響の観察からの社会貢献に向けた研究の展開を考慮している。現在、曝露のハイリスク・グループとされる過去取扱工場作業員および近隣居住歴を有する人々、建造物解体作業員そして震災なども含めた瓦礫処理についての人々に対して、曝露指標の検出には胸部レ線による胸膜プラークの検出、また胸膜プラークは悪性中皮腫の前がん病変でもないために、いきなり定期的な撮影の中で、いきなり中皮腫という状況も存在している。放射線診断だけでは、被曝の問題、経費やマンパワーの問題などもあり、継続的には困難なケースも多い。我々は、

免疫担当細胞へのアスベスト繊維の影響の観察から、例えばサイトカインと、各種免疫担当細胞の膜表面分子や遺伝子発現などを包括的に観察してみること、現在、アスベスト曝露もしくは中皮腫発症の採血によるスクリーニング・スコアを構築しており(特願 2015-084983)、さらにその改良を目指している。被災直後から現在も浸水家屋の解体なども継続的に行われている中で、研究成果が社会実装され、それが被災の方々への、ある側面での支援にもつながればという想いを込めて、研究に邁進している現在である。

## 芳香族アミン取り扱い化学工場での職業性膀胱癌 Occupational bladder cancer in the chemical plant treated with aromatic amines



鰐淵 英機

大阪市立大学大学院医学研究科 分子病理学  
Hideki Wanibuchi (wani@med.osaka-cu.ac.jp)

2016年、福井県の化学工場での *o*-toluidine (OTD) などの芳香族アミンを扱った従業員複数人が膀胱癌を発症し、労災認定を受けた。OTD は IARC にて Group 1 に分類されている膀胱発癌物質である。*o*-Acetoacetotoluidide (AAOT) は OTD のアミノ基がアシル化された化合物であり(図1)、今回の膀胱癌を発症させた工場での OTD を原料にしての最終製品であった。近年、化学物質の毒性予測として、類似の構造をもつ化学物質は類似の毒性を示すという「構造活性相関」が注目されている。しかし、OTD と化学構造的に類似している AAOT の毒性や発がん性などについての知見はなく、AAOT のリスク評価が急務となった。

6週齢の F344 ラットに AAOT を 0、1.5%、3% の用量で 4週間混餌投与する短期毒性試験を行った結果、AAOT 投与群で用量相関性に膀胱上皮の過形成を認め、Ki67 陽性細胞率が上昇したことから AAOT による膀胱

細胞増殖増加が明らかとなった(図2A)。また、 $\gamma$ -H2AX 陽性細胞率上昇を認めたことから(図2B)、AAOT が遺伝毒性膀胱発癌物質である可能性が示唆された<sup>1</sup>。

今回の福井での膀胱癌発症では、OTD から AAOT を製造する過程で、これらの化学物質に曝露される機会があり、

AAOT は膀胱癌発症の一つの要因となりえると考えられた。

### 文献

- Okuno Akahiro, Gi Min, Fujioka Masaki, Yukimatu Nao, Kakehashi Anna, Takeuchi Akito, Endo Ginji, Endo Yoko, Wanibuchi Hideki. Acetoaceto-*o*-toluidide enhances cellular proliferative activity in the urinary bladder of rats, *Toxicological Sciences*, 2019 Jun 1; 169 (2): 456-464.

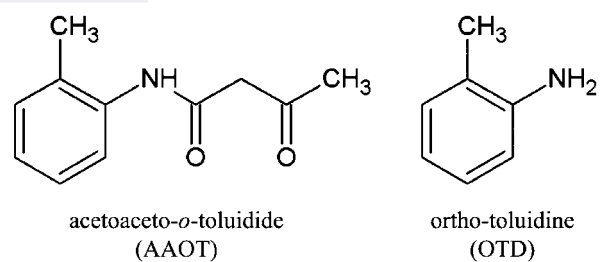


図1 AAOT 及び OTD の化学構造式

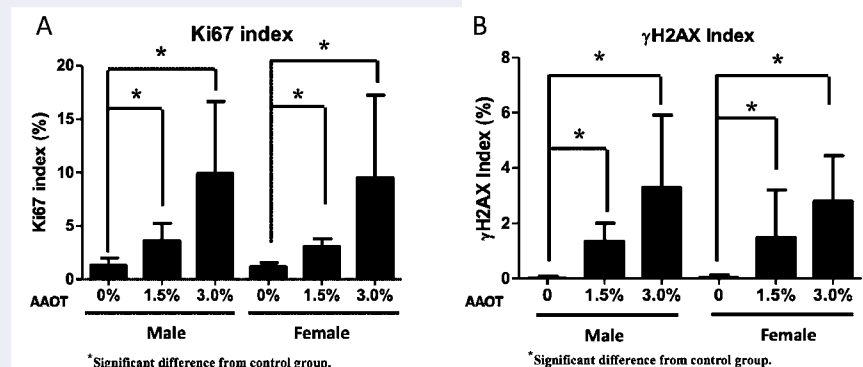


図2 ラット膀胱粘膜上皮における Ki67 及び  $\gamma$ -H2AX 陽性率

## 骨微小環境における がん幹細胞を標的とした 骨転移の予防

二口 充

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理学／病理診断科  
Mitsuru Futakuchi (futakuch@nagasaki-u.ac.jp)



私は大学院生の頃に「発がん」の動物モデルを用いた研究を行っていたが、現在は主に「がん骨転移」のメカニズム解析を行っている。これまでの研究結果から以下のことが明らかとなってきた。

骨微小環境が骨転移巣の進展に関与する：転移巣に到着したがん細胞は、原発巣と異なる環境に適応するために周囲の間質細胞に働きかけ、間質細胞による増殖促進効果が惹起され、転移巣が顕在化することが明らかになりつつある。前立腺がんや乳がんの骨転移巣では、がん細胞は破骨細胞や骨芽細胞と相互作用することで、がん細胞が

増殖するのに都合の良い環境を整えていることを、動物モデルを用いて明らかにしてきた。

微小環境にはがん幹細胞が潜む：近年がんの不均一性について報告がなされており、「がん幹細胞」に関する報告が相次いでいる。我々は、骨微小環境に到達したがん細胞は、幹細胞型であると仮説を立て、がん幹細胞のマーカーの免疫染色を行った。その結果、骨微小環境における陽性細胞の割合は皮下微小環境に比べて多かったことから、骨微小環境は幹細胞型がん細胞のニッチであることが示唆された。

骨微小環境に到達したがん細胞が臨

床的に検出できる転移巣として顕在化するには以下の3つが関与すると考えられる：1) 骨微小環境に到達したがん細胞が「幹細胞型」ともいえる状態で線維芽細胞と相互作用して生存する、2) 骨微小環境を生き延びた「幹細胞型」が、骨芽細胞や破骨細胞と腫瘍間質相互作用を誘導する、3) 骨微小環境において再増殖を開始し顕在化する。このように骨微小環境において、周囲の間質細胞の変化に伴い、腫瘍間質相互作用の質的な変化が惹起され、その結果、潜在がんが顕在化するのではないかと考えられる。

骨転移の予防を考えると、潜在がんが潜在し続ければ、骨転移の予防は達成できると考えられる。すなわち、骨転移の予防における標的分子は、顕在化のメカニズムに関与することが予想される。今後、この潜在がんの顕在化メカニズムを追究することで、実用的な骨転移の予防薬の開発へと繋げたいと考えている。

## 肝がん今昔 Etiological changes of hepatocellular carcinomas in Japan

神田 浩明

埼玉県立がんセンター 病理診断科  
Department of pathology, Saitama Cancer Center  
Hiroaki Kanda (hkanda@cancer-c.pref.saitama.jp)



私が現在の（公財）がん研究会がん研究所病理部で肝がんの研究を始めたのは平成2年のことでしたが、その前年にC型肝炎ウイルスがクローニングされ、B型肝炎の予防法も進展してきたことから、いずれ肝がんは激減するのではないかと、肝がんの研究を行う意義は何だろうか、などと話をしました。それから30年を経てC型肝炎がん由来の肝がんは激減しましたが、それに伴ってメタボリック症候群を背景とした肝がんの発生が目立ってきました。がん研の場合、2010年ころにメタボリック症候群関連肝がんがC型

関連肝がんを手術数で上回りました。メタボリック症候群関連肝がんは高齢、男性に多いです。もともと肝がんは男性に多いがんですが、メタボリック症候群関連肝がんは肝炎ウイルス関連肝がんに比べて有意に男性に多いです。そのひとつの理由として、もともとメタボリック症候群患者が男性に多い、ということがあると思います。American cancer associationが発行するCancer atlasによれば日本人女性でBMIが25を超えるヒトは20%未満で日本は北朝鮮、インド、アフリカの一部の国と並んで、もっとも女性肥満の

少ない国のひとつです。男性も肥満が多いわけではなく、20-40%であり、中国や韓国と並んで少ないほうから2番目のグループですが、日本女性の肥満患者がきわめて少ないことがメタボリック症候群関連肝がん発生率の男女差に関係している可能性があります。肥満は肝がん以外でもがんの大きなリスクファクターであり、逆にカロリー制限ががんを予防することが数々の動物実験で明らかになっています。しかし、ヒトで疫学的にカロリー制限のがん予防効果を証明することは難しいかと思えます。人類の歴史はほとんどが飢餓状態でしたが、そのような状態では疫学研究を行う社会的基盤に欠け、また、カロリーだけでなく、必須栄養素も欠けている事が多いので、評価が難しいです。現在の日本女性はカロリー制限を行いながら栄養素は満たされ、社会的な整備も十分で、本当にカロリー制限ががんの発生を低下させるか調べられる素地ができていると思います。このような視点からの疫学研究

を楽しみにしています。肝がんに戻ると、将来的には免疫製剤使用時のウイルス再活性化の問題や成人してから感

染しても慢性化する欧米型ウイルスの侵入でB型肝炎が肝がんの原因として再び問題となる時期が来ると予想さ

れています。病因論をふまえたうえで今後も肝がんの研究を続けていきたいと思っています。

## がん研究における フェロトーシス Ferroptosis in Cancer Research

豊國 伸哉  
名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学 教授  
Shinya Toyokuni (toyokuni@med.nagoya-u.ac.jp)



鉄なしで生存できる独立した生命体は地球上には存在しないことからわかるように、生命現象において鉄は最も根源的な元素と考えられる。哺乳類において鉄が欠乏すると貧血や筋力低下をきたすが、逆に過剰鉄は発がんとの密接な関係があることが疫学的にわかっている。鉄ニトリロ三酢酸反復腹腔内投与により wild-type ラットに発症する尿細管細胞由来の腎癌は、ゲノム変化がヒト癌にたいへんよく似ている。また、アスベストによる中皮腫発がんにおいても、局所の鉄過剰が極めて重要であることが判明し、2018年にはラットモデルを使用して瀉血に中皮腫発症予防効果があることを明らかにした。ヒトで未だ発症の報告はないが、労働環境で危惧されているカーボンナノチューブによる中皮腫発がんもアスベストと同様の病態であることを

明らかにしてきた。その際、太さが50 nm くらいで直線性と剛性の高い多層カーボンナノチューブに発がん性が高く、太さが数 nm 程度の単層カーボンナノチューブには発がん性が確認できなかった。このことはカーボンナノチューブの中皮細胞への細胞傷害機序と深く関係しており興味深い。さて、2012年の報告を皮切りに新たな制御性壊死としてフェロトーシス ferroptosis が注目されている。これは、2価鉄依存性の脂質過酸化を伴う細胞死である。その制御因子としては、cystine/glutamate antiporter (SLC 7 A 11)、GPX 4、NRF 2 など、多数の分子が明らかにされている。これは究極的には鉄（酸化反応の触媒）とイオウ（-SH：抗酸化）のバランスの問題であり、がんの起源を暗示している。このように推論すると、がんは鉄と酸素

を使用することに対する一種の副作用であるとも理解でき、がん細胞は iron addiction with ferroptosis-resistance を獲得している。最近開発された Fe (II) 特異的なプローブによればがん細胞は非がん細胞より多量の触媒性 Fe (II) を有する。新たな治療戦略として、局所に酸化ストレスを加えることのできる低温プラズマも注目される場所である。

### 参考文献

- 1) Toyokuni S, *et al.* Iron and thiol redox signaling in cancer. *Free Radic Biol Med* 108: 610-626, 2017.
- 2) Stockwell BR, Toyokuni S, *et al.* Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell* 171: 273-285, 2017.
- 3) Ohara Y, Toyokuni S *et al.* Phlebotomy as a preventive measure for crocidolite-induced mesothelioma in male rats. *Cancer Sci* 109: 330-339, 2018.
- 4) Toyokuni S. Iron addiction with ferroptosis-resistance in asbestos-induced mesothelial carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 2019 (in press).

### 〈編集後記〉

#### The Editor's postscript

令和元年は、やけに台風が多いと感じる年ですが、ようやく過ごしやすい季節となってきました。みなさまお元気でいらっしゃいますか？ 少々発刊が滞ってしまいましたが、新しい News Letter をお送りします。がん医療に関して今年は、がんゲノム医療（がん遺伝子パネル検査）が保険適応となる画期的な年となりました。これはたいへん喜ぶべきことだと思います。しかし一方で、最終的に新たな治療法が見つかり、その恩恵を受けるのはこのパネル検査を受けたひとのわずか10%以下であることも耳にします。一生のうちに男性の二人に一人、女性の三人に一人ががんになる時代です。今こそもっと「がん予防」に目を向けるべきであると、私は感じています。予

防といっても、がん発生を遅らせるのか、がんを早く見つけるなど多彩な方法があるはずです。アメリカで大腸直腸癌が減り始めたのは、年金受給とからめた50才における全員の下部内視鏡検査実施であることがわかってきています。日本でもこのような政策的議論を深めていく必要があるでしょう。今回は8名のベテランの先生方に執筆いただき、私も話題を提供させていただきました。石川秀樹理事長が2期目を務められることが先日決まりました。私たちのこのような活動が、みなさまのがん予防の意識を高めるのに寄与できれば幸いです。

(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

小林 正伸（北海道医療大学教授）

### 編集委員長

小林 正伸

### 編集委員（※本号担当者）

石川 秀樹

※豊國 伸哉

細川真澄男

鈴木 秀和

永田 知里

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