

NEWS LETTER

No.108

2021 December

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

CONTENTS

- 01 私のがん予防
HPV ワクチンの安全性評価 ～青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査結果より～
(福島 若葉)
- 02 放射線誘発消化管腫瘍に対する予防研究
(森岡 孝満)
- 04 私のがん予防 胃がん死、消化管がん死撲滅を目指した戦略
(間部 克裕)
- 05 日本の乳癌領域におけるがん予防
(枝園 忠彦)
- 06 B型肝炎に対する予防と治療を目的とする経鼻ワクチンの開発
(吉田 理)
- 07 大腸前がん病変の網羅的遺伝子解析を用いた大腸がん予防薬の探索
(川口 智之)
- 08 老化抑制と免疫から見た大腸発がん予防
(成田 匠)
- 08 鉄代謝指標と肝胆膵がんリスクに関するメンデルランダム化研究
(加藤 泰文)
- 10 第28回日本がん予防学会総会を開催して
(鈴木 秀和)
- 11 編集後記
(高山 哲治)

私のがん予防

HPVワクチンの安全性評価 ～青少年における「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」の受療状況に関する全国疫学調査結果より～

Evaluation of HPV vaccine safety: results from a nationwide epidemiological survey of adolescent patients with diverse symptoms similar to those following HPV vaccination

福島 若葉

大阪市立大学大学院医学研究科 公衆衛生学 教授
Wakaba Fukushima



子宮頸がんは、感染症に起因するがんの代表例です。多くはヒトパピローマウイルス (HPV) 感染が原因であることから、予防手段の1つとして HPV ワクチンが開発されています。2021年11月現在、日本では、2価、4価、9価ワクチンが承認されており、2価と4価のワクチンは予防接種法上の定期接種に位置付けられています。通常、各種の感染症ワクチンに期待されるのは発症予防効果ですが、HPV ワクチンは感染予防効果を有し、有効率も90%程度と非常に高いことが特徴です。最近では、子宮頸部の前がん病変だけでなく、子宮頸がんそのものを予防する効果も明確に示されました¹⁻³⁾。

一方、HPV ワクチンの安全性を取り巻く状況は、特に日本においてはかなり複雑でした。2013年4月に HPV ワクチンが定期接種に位置づけられた後、接種後有害事象として「疼痛又は運動障害を中心とする多様な症状」(以下、多様な症状)が報告されたことから、2013年6月以降は積極的勧奨が差し控えられていました。その後、長い議論を経て、2021年11月12日開催の厚生科学審議会にて積極的勧奨の再開が決定され、11月26日付で厚生労働省健康局長による通知も発出されたことは、皆さんもご存じかと思います。

本稿の副題に示す調査は、厚生労働省研究班「子宮頸がんワクチンの有

効性と安全性の評価に関する疫学研究」(研究代表者：祖父江友孝教授)が2016年に実施した、HPV ワクチンの安全性にかかる全国規模の疫学調査です。報道等では「祖父江班調査」と紹介され、私は調査責任者を務めていました。HPV ワクチン接種後の「多様な症状」が社会的問題になった当時、「HPV ワクチンが導入される前はなかった、新たな疾病概念である」という見解がクローズアップされました。一方、「そのような症状は、これまでも青少年で認められていた」という意見もありました。しかし、その頻度は不明であり、明確な数値として示すことができていませんでした。祖父江班調査により、12～18 歳における「多様な症状」の有訴率(調査対象期間：2015 年 7 月～12 月)は、男子、HPV ワクチン接種歴のない女子ともに、人口 10 万人あたり 20 人と推計されました。すなわち、HPV ワクチン接種歴のない青少年でも、「多様な症状」を有する方々が一定数おられることを明らかにしました。

祖父江班調査の結果は、2016 年 12 月と 2017 年 4 月に厚生科学審議会で報告し、研究班報告書としてもまとめましたが、この度、Journal of Epidemiology に英文論文として受理されました⁴⁾。祖父江班調査の主たる目的は、非接種者における多様な症状の頻度を示すことであり、「接種者と非接種者の比較はしなかった」という点が大きな特徴です。論文では、なぜその

ような選択をしたのか、比較を行うことがいかに難しいかについて、疫学の視点から詳しく述べています。

2021 年 2 月から開始された新型コロナウイルスワクチン接種により、ワクチンの有効性や安全性に関する一般の方々の注目は、これまで以上に高まっています。がんを専門とする先生方にとって、ワクチンはあまり馴染みのないものかもしれませんが、祖父江班調査の論文公表や HPV ワクチンの積極的勧奨の再開が、ワクチンによるがん予防について改めて考えるきっかけとなりましたら幸いです。

(参考文献)

1. Lei J, et al. N Engl J Med. 2020;383(14):1340-1348.
2. Kjaer SK, et al. J Natl Cancer Inst. 2021;133(10):1329-1335.
3. Falcato M, et al. Lancet. 2021 Nov 3:S0140-6736(21)02178-4. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02178-4. Online ahead of print.
4. Fukushima W, et al. J Epidemiol. 2021 Oct 30. doi: 10.2188/jea.JE20210277. Online ahead of print.

放射線誘発消化管腫瘍に対する予防研究

Prevention studies for radiation-induced intestinal tumor

森岡 孝満

量子科学技術研究開発機構 放射線医学研究所
放射線影響研究部 グループリーダー
Takamitsu Morioka



放射線は、医療分野の検査・治療で利用され、健康長寿社会の実現に大きく貢献しています。一方で、放射線は発がん要因の 1 つとしても知られています。放射線被ばくによる健康影響は、大量の放射線に被ばくした後、短期間で発症する骨髄死や腸管死などの急性影響と、少ない線量に被ばくし長期間を経て発症するがんなどの晩発影響の二つに大きく分類されています。

本邦では、世界に比べて医療被ばくによる被ばく線量が高く、放射線被ばく後の晩発影響の 1 つである発がんが懸念されています。また、福島原発事故後、長期の低線量放射線被ばくによる健康影響について不安を抱く国民も多くおられます。私達の研究部では、マウスやラットの実験動物を用いて放射線治療に用いられる X 線、γ 線、重粒子線などの様々な線種の発がん

んのリスクとその機構解明を行うと共に、その予防研究についても進めています。また、これらの動物実験で得られた貴重なサンプルのアーカイブ化も行っています¹⁾。

放射線被ばく後の発がんリスク研究には、原爆被爆者の疫学調査があります。その中で、緑黄色野菜や果物の摂取により発がんリスクが低減されることが報告されています^{2, 3)}。また、我々が行った B6C3F1 マウスを用いたカロリー制限（炭水化物の摂取量を 30%制限した特殊飼料）のがん予防実験では、カロリー制限が幼若期（1 週齢）被ばくにより発症する肝がんと肺がんを抑え、寿命を延長させる効果があることも明らかになっています⁴⁾。しかし、放射線感受性臓器の 1 つである消化管についての報告が少ないことよりヒト家族性大腸腺腫瘍のモデルマウスを用いて検証を試みました。従来 C57BL/6J *Apc*^{Min/+} マウスは、自然発症の消化管腫瘍数が多く短寿命であることより、異なる系統の C3H/HeJ 雌マウスとのハイブリッドマウス C3B6F1 *Apc*^{Min/+} マウスを作出することで、自然発症の腫瘍が少なく幼若期被ばくで腫瘍数が増加し、病理組織学的に悪性度の評価が可能なモデルマウスを構築しました⁵⁾。このモデルマウスを用いて、幼若期被ばくに対するカロリー制限の予防効果を検証した結果、カロリー制限は主に腫瘍サイズを抑制し、腫瘍の進展を抑えることが分かりました⁵⁾。今回の研究では、X 線 2 Gy を全身照射した実験で得られた成果ですが、実際の臨床での検査で被ばくする線量は 200 分の 1 以下であることより発がんのリスクは極めて低いと考えています。

当研究部では、上記以外にもカロリー制限の模倣剤として知られているトランス型レスベラトロール、ナンセンス変異による未熟終始コドンの読み過ごし作用（リードスルー効果）を有するマクロライド系抗生剤や包接作用による脂質吸収抑制効果を有する食物繊維などによる放射線発がんのがん予防効果の検証実験も行っており、またの機会にご紹介出来ればと考えております。

1. Morioka T, Blyth BJ, Imaoka T, et al. Establishing the Japan-Store House of Animal Radiobiology Experiments (J-SHARE), a large-scale necropsy and histopathology archive providing international access to important radiobiology data. *Int J Radiat Biol.* 2019; 1-16.
2. Nagano J, Kono S, Preston DL, et al. Bladder-cancer incidence in relation to vegetable and fruit consumption: a prospective study of atomic-bomb survivors. *Int J Cancer.* 2000; 86: 132-138.
3. Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Kodama K. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Stroke.* 2003; 34: 2355-2360.
4. Shang Y, Kakinuma S, Yamauchi K, et al. Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer.* 2014; 135: 1038-1047.
5. Morioka T, Yamazaki S, Yanagihara H, Sunaooshi M, Kaminishi M, Kakinuma S. Calorie restriction suppresses the progression of radiation-induced intestinal tumours in C3B6F1 *Apc*^{Min/+} mice. *Anticancer Res.* 2021; 41: 1365-1375.

私のがん予防 胃がん死、消化管がん死撲滅を目指した戦略

The strategy for elimination of gastric and gastrointestinal cancer death



間部 克裕

淳風会健康管理センター倉敷 センター長
Katsuhiko Mabe

1960年の全がん死亡数は93,773人、そのうち胃がんが42,750人であり実に全がん死亡の半数近くが胃がんであり、胃がんは日本の国民病とも呼ばれていました。

2019年の全がん死亡は376,425人と人口の高齢化などから4倍に増加し、食道がんは3,467人から11,619人(3.4倍)、大腸がんは5,037人から51,420人(10.2倍)に増加していますが、胃がん死亡数は42,931人と横ばいです。これは主に胃がんの原因であるピロリ菌の感染率低下、除菌治療の普及、そして除菌前に行われる内視鏡検査が貢献していると考えられています。

年間11万人超が食道、胃、大腸など消化管のがんで死亡しています。5年相対生存率はI期であればそれぞれ82.5%, 94.7%, 95.1%と良好であることから、がん検診や内視鏡を行うことで二次予防が可能です。また、食道がんは多量飲酒、喫煙、少量の飲酒で赤くなるフラッシュャーが、胃がんはピロリ菌感染、胃粘膜萎縮、大腸がんは大腸腺腫と、がんの原因やリスク因子が判明して、リスク層別化した効率的なスクリーニングや原因対策による一次予防も可能です。

改めて思い返すと、1995年に大学を卒業して以来、私自身が行ってきた研究や診療の多くが、ピロリ菌と胃がん、がん検診、内視鏡の仕事でした。特に北海道大学第三内科、がん予防内科での仕事の中で、11万人が亡くなる消化管がん死の予防をライフワークと考えるようになりました。

大学院時代に行った緑茶カテキンのピロリ菌とピロリ菌による胃粘膜障害に対する効果の研究¹⁾がピロリ菌に関する研究の始めでした。大学院卒業後は山形県における消化性潰瘍患者に対する除菌、非除菌の観察研究を行い、除菌成功による胃がん発生の抑制効果と限界をreal worldで示すことができました²⁾。そ

の後、北海道大学第三内科に移り、ピロリ菌の生誕年別感染率が明らかになり³⁾、1970年代以降に生まれた人の感染率は低く、検診にリスク層別化が必要であることがわかりました。がん予防内科では年代別の胃がん死撲滅対策を示し⁴⁾、最も確実な胃がん予防効果が期待される若年者のピロリ菌対策の仕事をしました。中高生の一次スクリーニング検査に尿中抗体検査が有用であり、除菌前には尿素呼気試験による二次検査の必要なことが明らかになりました⁵⁾。この年代における除菌治療は一次、二次除菌の治療薬で除菌率は60%と98%で二次除菌薬が有効であることを示し⁶⁾、中学生に対するピロリ検査と除菌治療のマニュアルを作成し、北海道庁、北海道医師会の協力で30%の自治体で導入することが出来ました。

そして、もう一つの仕事は内視鏡検査、がん検診による二次予防の仕事でした。受診率の低い胃がん検診の対策として、侵襲性が低い血液検査による胃がんリスク検診の啓発活動を開発者である井上和彦先生と行いました。胃X線検査のAIによるピロリ菌未感染と感染の判別が十分に有効でgate wayの役割を果たすことを示すことができました⁷⁻⁸⁾。又、胃炎の京都分類の作成に事務局として携わり、内視鏡検査によるピロリ感染診断が十分に可能であり、除菌歴の問診が重要であることが明らかになりました⁹⁾。現在は、年間11万人の消化管がん死撲滅を目指し、安全で有効な内視鏡スクリーニング検査の普及のため、岡山県の健診センターで内視鏡スクリーニングに従事しながら日本消化器内視鏡学会の内視鏡スクリーニング認定医の仕事や人間ドック学会、消化器がん検診学会での仕事に従事しています。

引用文献

1. Mabe K, Yamada M, Oguni I, et al. In vitro and

- in vivo activities of tea catechins against Helicobacter pylori. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(7):1788-91.
- Mabe K, Takahashi M, Oizumi H, et al. Does Helicobacter pylori eradication therapy for peptic ulcer prevent gastric cancer? *World J Gastroenterol.* 2009;15(34):4290-7
 - Ueda J, Goshō M, Inui Y, et al. Prevalence of Helicobacter pylori infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter.* 2014;19(2):105-10.
 - Asaka M, Mabe K. Strategies for eliminating death from gastric cancer in Japan. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2014;90(7):251-8.
 - Mabe K, Kikuchi S, Okuda M, et al. Diagnostic accuracy of urine Helicobacter pylori antibody test in junior and senior high school students in Japan. *Helicobacter.* 2016. doi: 10.1111/hel.12329.
 - Mabe K, Okuda M, Kikuchi S, et al; Japan Gastric Study Group. Randomized controlled trial: PPI-based triple therapy containing metronidazole versus clarithromycin as first-line treatment for Helicobacter pylori in adolescents and young adults in Japan. *J Infect Chemother.* 2018;24(7):538-543.
 - Togo R, Ishihara K, Mabe K, et al. Preliminary study of automatic gastric cancer risk classification from photofluorography. *World J Gastrointest Oncol.* 2018;10(2):62-70.
 - Togo R, Yamamichi N, Mabe K, et al. Detection of gastritis by a deep convolutional neural network from double-contrast upper gastrointestinal barium X-ray radiography. *J Gastroenterol.* 2019;54(4):321-329.
 - Yoshii S, Mabe K, Watano K, et al. Validity of endoscopic features for the diagnosis of Helicobacter pylori infection status based on the Kyoto classification of gastritis. *Dig Endosc.* 2020;32(1):74-83.
 - Yao K, Uedo N, Kamada T, et al. Guidelines for endoscopic diagnosis of early gastric cancer. *Digestive Endoscopy* 2020; 32: 663–698

日本の乳癌領域におけるがん予防 Chemoprevention against breast cancer in Japan

枝園 忠彦
岡山大学病院 乳腺・内分泌外科 講師・研究准教授
Tadahiko Shien



日本において乳癌は罹患数が未だ増加傾向にあり、40代後半から50代前半の未成年の母親であり、または企業において働き盛りである女性が多く罹患する社会において重要な疾患です。そしてその発症にはホルモン環境が影響することや、遺伝が関与することが明らかとなっています。そのため、欧米では発症予防として選択的エストロゲン受容体モジュレーター (SERM) による乳癌化学予防はすでに効果が確認されていますし、BRCA 遺伝子に変異を持つ遺伝性乳がん卵巣癌症候群 (HBOC) に対しては予防的乳房切除も積極的に行われています。ただ、日本においてはまだ解決

すべき課題は多く残されております。

乳癌化学療法は、「日本人の乳癌発症リスクモデルがない」「がん予防が保険適応になりにくい」ことの2点が大きな問題となり日本では行うことはできません。今後ビッグデータを用いた欧米並みのリスクモデルの構築が急務と考えます。HBOC に対する予防的切除はここ数年で日本でも行えるようになりました。現在は遺伝カウンセリングの体制の整った施設のみに限られてはおりますが、これによって乳癌診療は大きな転換期を迎えております。しかし、現状では検査も予防切除もあくまでも乳癌もしくは卵巣癌発症者が適

応です。未発症者に対しては予防的介入だけでなく遺伝子検査も保険的に認められておりません。また BRCA 変異以外が原因の遺伝性乳癌に関してはまだ何も対応ができる状況ではありません。今後さらなるデータの蓄積と関係機関への働きかけが必要であります。

他方世界では、悪性度の低い非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma in situ; DCIS) を対象にすぐに治療を行わず、経過を見ていく戦略の安全性が前向き試験で評価されています。DCIS は極めて早期の状況で、切除すれば命を脅かすことはございませんが女性として乳房を失うことの影響は肉体的にも精神的にも小さくありません。そこで「悪性度の低い DCIS にお

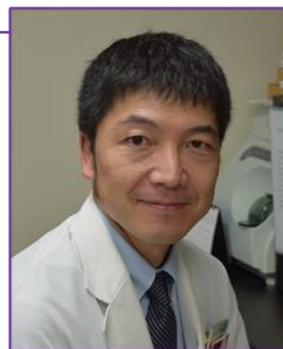
いては手術を行わないでよいのではないか？」という仮説を証明するために試験が行われています。日本でも、JCOG1505 LORETTA 試験が患者登録中です。本試験では手術を行わず SERM のみを内服し浸潤癌への進行を予防します。この試験によって、リスクの高い患者に対する SERM による予防的治療介入が広がる契機になるのではないかと考えています。

最後になりましたが、この度発表の機会をいただきました石川秀樹先生、武藤倫弘先生に心より感謝申し上げますとともに、これを契機に乳癌予防の研究を活性化させていけるよう微力ではございますが尽力したいと思います。

B型肝炎に対する予防と治療を目的とする経鼻ワクチンの開発

Development of a nasal administrative prophylactic/therapeutic vaccine against hepatitis B virus infection

吉田 理
愛媛大学大学院 消化器・内分泌・代謝内科学 講師
Osamu Yoshida



国立がん研究センターの報告によると、肝臓がんは 2021 年予測死亡数が 5 位 (23,900 人) であり、主要な悪性疾患の一つである。肝がん患者の原因は C 型肝炎が最も多いが、治療法の進歩により、その割合は年々減少している。一方、B 型肝炎ウイルス (HBV) が原因の肝がん患者割合は約 13% と第 2 位で、感染予防策、治療法の進歩にもかかわらず、その割合は減少していない。HBV に起因する肝がん患者を減らすには、HBV 感染予防の徹底と、新しい HBV 治療薬の開発が求められる。

HBV 母児感染予防策、HBV 感染ハイリスク者に対するワクチンの任意接種により、本邦の HBV 感染者数は大幅に減少したが、HBV による急性肝炎、肝がん患者数は減少せず、2016 年から HB ワクチンが定期接種化された。しかし、HB ワクチン接種後に中和抗体 (HBs 抗体) が誘導されない HB ワクチン無反応者が約 5 - 10% 存在するため、HB ワクチン無反応者に対する対策が急務となっている。

HBV による肝発がんは、宿主因子、環境因子とウイルス因子 (genotype、HBV 量、HBs 抗原量等) が危険因

子となる。HBV 治療薬の核酸アナログは、HBV 増殖・肝炎の制御が可能であるが、肝発がんのリスク因子の一つである HBs 抗原低下と消失は困難で、HBs 抗原低下/消失しうる新しい HBV 治療薬の開発が望まれている。

私たちは、B 型肝炎に対する治療ワクチンの開発を行ってきた。HBs 抗原と HBc 抗原の 2 つの抗原を含む経鼻治療ワクチン (NASVAC) に、増粘剤である CVP (carboxyl vinyl polymer) を混和し、専用デバイスに充填した CVP-NASVAC を開発した。CVP-NASVAC を用いて、ワクチン無反応者 (予防) と B 型肝炎患者 (治療) に対する医師主導の第 I 相臨床試験を行い、その成果をがん予防学術大会 2021 で発表した。CVP-NASVAC は、HB ワクチン無反応者の 36/40 例 (90%) に HBs 抗体を誘導した。また、B 型肝炎患者の 37/71 例 (52%) に HBs 抗体を誘導し、投与終了 18 か月で HBs 抗原量を平均 -23% 低下させ、6/62 例 (9.7%) で HBs 抗原を消失させた。CVP-NASVAC は、予防、治療の 2 つの観点から肝がん患者数の抑制に寄与する可能性があり、今後の更なる効果の向上が期待される。

大腸前がん病変の網羅的遺伝子解析を用いた大腸がん予防薬の探索

Development of colorectal cancer preventive drug using comprehensive genetic analysis of colorectal precursor lesions.

川口 智之
徳島大学大学院医歯薬学研究所 消化器内科学
Tomoyuki Kawaguchi

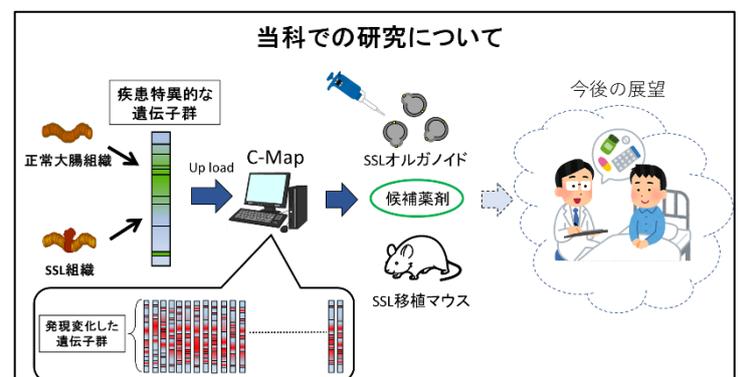


私は徳島大学医学部の消化器内科に勤務しており、特に大腸がんに興味を持ち臨床・研究を行っています。大腸がんの発生は、肉類の摂取や飲酒、喫煙などの生活習慣と関わりがあるとされており、本邦においては悪性腫瘍による死亡原因の第2位を占めています。大腸がんは、主に前がん病変である大腸腺腫から発生すると考えられているため、これまでに大腸腺腫に対して非ステロイド性抗炎症薬であるセレコキシブや抗血小板薬であるアスピリン、カルシウム製剤などの臨床試験が行われ、その予防効果が報告されてきました。一方、近年、sessile serrated lesion (SSL) と呼ばれる大腸鋸歯状病変を介して大腸がんが発生する Serrated pathway が注目されており、全大腸癌の 20～30%を占めるとされています。また、SSL から発生する大腸がんは、BRAF 変異やマイクロサテライト不安定性 (MSI) といった特徴を有し、古典的な大腸がんとは比べ、治療抵抗性で予後が悪いといった特徴があります。しかし、SSL を標的とした予防薬の研究はこれまでにほとんど報告されておらず、SSL に対する有効な予防法の確立が重要な課題と考えられます。

当研究室では、SSL の網羅的な遺伝子解析と、既存の 1309 種類の薬剤の全ゲノム遺伝子発現に対する効果を調べたデータベースである Connectivity map (C-MAP) を利用し、SSL を標的とした大腸がん予防薬の開発を行うこととしました。研究内容の一部をご紹介します。

まず、研究に同意を頂いた SSL を有する被験者から、大腸内視鏡下に病変部と正常部の生検組織を採取しました。次いで、それぞれの検体に対して DNA マイクロアレイにより約 5 万個の遺伝子を解析し、正常組織

に対して SSL で変動した遺伝子群を同定しました。C-MAP 解析を行うことにより、変動した遺伝子に対して負の方向へ打ち消す薬剤を選択し、その中から臨床的に長期投与が可能と思われる薬剤を計 17 種類選択しました。SSL に対する薬剤の抑制効果を確認するため、採取した SSL 組織から 3 次元培養 (オルガノイド培養) を行い、各薬剤を添加しました。また、SSL の培養組織を移植したマウスモデルを作成し、予候補薬を投与することにより、生体内での抑制効果を確認しました。現在、ある薬剤 X を有力候補として同定しており、今後、薬剤 X の SSL に対する増殖抑制の作用機序の検討を経て、臨床試験にて予防薬の有効性を検討したいと考えています。今回の研究結果を少しでも早く報告し、大腸がんの死亡率減少に貢献できるよう、これからも研究を続けてまいります。



老化抑制と免疫から見た大腸発がん予防

Prevention of colorectal carcinogenesis via anti-aging and immune



成田 匠

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 プロジェクト研究員
Takumi Narita

私は大学院の時に、カロリー制限による抗老化メカニズムの解析を行い、現在は主に家族性大腸腺腫症モデルマウスである $Apc^{Min/+}$ マウスを使用して、大腸発がん予防の研究を行っています。 $Apc^{Min/+}$ マウスは腸に多発性のポリープを形成し、平均寿命が 20 週と短いことが特徴です。このマウスを用いて、腸ポリープ形成のメカニズムの解明や臨床研究において大腸発がん予防に効果があると報告されているアスピリンやグルコシノレートの大腸ポリープ形成抑制メカニズムの解明をすることで、その成果を臨床研究に結び付けたいと考えています。

$Apc^{Min/+}$ マウスは15週齢以降に脾腫が観察されます。脾腫はがんによっても引き起こされ、貧血や白血球・血小板数の減少などが引き起こされます。近年、免疫チェックポイント阻害剤による免疫活性化が、がん治療に有効であることが注目されていますが、脾腫は白血球数の減少も伴うことから、がんを進展させる可能性もあります。そこで、 $Apc^{Min/+}$ マウスにおいて脾摘手術を行い、脾腫による免疫抑制がポリープ数および大きさに及ぼす影響を検討したところ、脾腫が起こる前の13週齢においてポリープの発生が抑えられること

を見出し、第28回日本がん予防学会総会にて報告させていただきました。すなわち、前がん病変の発生にも免疫が重要であり、免疫細胞の構成の変化を明らかにすることで、これら知見が発がん予防に結び付けられるのではないかと期待しています。

また、アスピリンやグルコシノレートをを用いた腸ポリープ形成抑制のメカニズムに関しては、炎症や酸化ストレスに着目して研究を進めていますが、その他の因子の関与も疑っています。例えば腸局所的な炎症や酸化ストレスだけでなく、免疫やサイトカインの変化などを介した全身作用や臓器連関を考える必要もあるのではないかと、また $Apc^{Min/+}$ マウスは平均寿命が20週と短いことから、老化の抑制をすることでポリープの発生・増大を抑制できるのではないかと、などです。実際に抗老化候補薬とがん化学予防候補薬の多くは被っているため、老化抑制と免疫を絡めることで大腸がん予防のメカニズムをより詳細に解明できると考えています。これからもできるだけ変わった視点で研究を行い、先生方を驚かせていきたいと思っておりますので、ご指導のほどよろしくお願いいたします。

鉄代謝指標と肝胆膵がんリスクに関するメンデルランダム化研究

A mendelian randomization study about iron metabolism and hepatobiliary pancreatic cancer



加藤 泰文

名古屋大学医学系研究科 予防医学教室
Yasufumi Kato

肝臓がんはがん死亡数の順位で第5位を占めており、発症の原因となる因子を調べ予防することが極めて重要です。肝臓がんの主な原因としてウイルス

性肝炎、アルコール性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患などによる慢性的な炎症が知られています。肝臓がんの発症に関わるその他の因子として、鉄代

謝指標との関連が指摘されています。欧米人の集団を対象とした研究では鉄代謝とがん発症の関連がメンデルランダム化解析を用いて調べられ、体内における鉄の過剰な存在が肝臓がんの発症リスクと正の相関を示すことが明らかにされました¹⁾。

先行研究は欧米人主体のサンプルを使用していることから、我々は日本人における鉄の代謝と肝臓がん、胆道がん、膵臓がんの関係を調べたいと考えました。因果関係の推測のため、GWAS オープンデータを用いてメンデルランダム化解析を行いました。

メンデルランダム化解析は曝露因子と疾病の因果関係について推測する研究手法です。遺伝子多型はメンデルの法則により出生時にランダムに選択され、生活習慣や環境などの背景因子が選択に関与することはありません。メンデルランダム化解析では遺伝子多型を操作変数として使用することによって、補正できていない交絡因子による残余交絡を減らします。また、原因と結果を逆にして解釈してしまう因果の逆転が起きることを防ぐことができます。解析では操作変数となる遺伝子多型と曝露因子の関係、遺伝子多型とアウトカムの関連を調べ、2つの関連から研究の目的である曝露因子とアウトカムの関連を求めます(図1)。

今回の解析では曝露因子を血清フェリチン値、アウトカムを肝臓がん、胆道がん、膵臓がんの発生とし、操作変数には上記の研究において血清フェリチンと正の相関が示された5つのSNPを使用しました。要約統計量はバイオバンクジャパンのGWAS サマリーデータであるJENGERを使用しました。このGWAS研究は日本人212453人を対象に行われ、肝臓がん患者が1866人、胆道がん患者が339人、膵臓がん患者が442人含まれています²⁾。IVW法とMR-Egger法の2つの方法で解析を行いました。

解析の結果、血清フェリチン値と肝胆膵癌発生の関連を示す統計学的な有意差は認められませんでした。先行研究とは異なる結果となった理由として以下の2

点が考えられました。1つ目は欧米人主体のサンプルから導かれたSNPを操作変数として使用して日本人のGWASデータの解析を行った点です。2つ目は操作変数として使用したSNPの数が5つと少なく統計学的検出力を下げている点です。上記の問題点を克服した研究デザインが今後望まれると考えています。

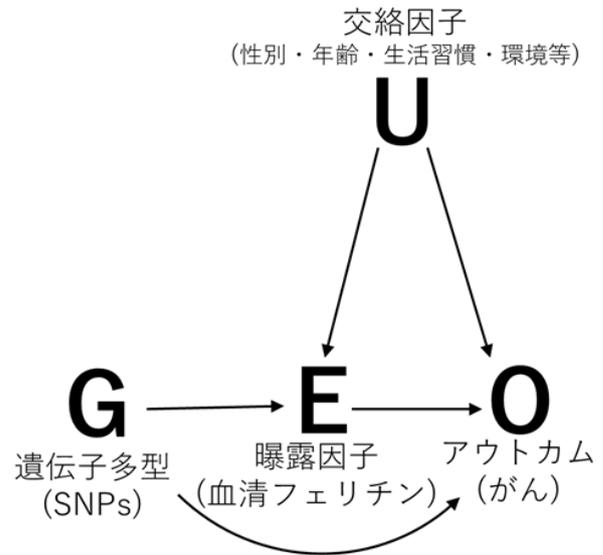


図1 メンデルランダム化解析の概略図

1. Yuan S et al. Iron Status and Cancer Risk in UK Biobank: A Two-Sample Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2020 Feb 19;12(2):526. doi: 10.3390/nu12020526.PMID: 32092884; PMCID: PMC7071358.
2. Koyama S et al. Large-scale genome-wide association study in a Japanese population identifies novel susceptibility loci across different diseases. *Nat Genet*. 2020 Jul;52(7):669-679. doi: 10.1038/s41588-020-0640-3. Epub 2020 Jun 8.PMID: 32514122; PMCID: PMC7968075.

第28回日本がん予防学会総会を開催して

The 28th annual meeting of JACP (Japanese Association for Cancer Prevention) held online in September 2021



鈴木 秀和

第28回日本がん予防学会 会長
東海大学医学部医学科 内科学系消化器内科学 教授
Hidekazu Suzuki

2020年1月に横浜港を出港したクルーズ船「ダイヤモンド・プリンセス号」の感染事例からはじまり、1年延期し無観客で開催した東京オリンピック・パラリンピックを経て、はや2年越しのコロナ禍であります。この間、がん検診が後回しにされることの問題点も指摘されましたが、この「がん予防」の領域を前に進める力は、どのような時にも、どのような状態でも緩めてはいけないとの思いから、2021年9月10日、11日に、「がん予防学術大会 2021 東京」(TKP 新橋カンファレンスセンター・ONLINE)として、第44回日本がん疫学・分子疫学研究会(会長:鹿児島大学 郡山千早教授)との合同で、第28回日本がん予防学会を開催させていただきました。完全オンライン開催とはなりましたが、特別講演1として、慶應義塾大学医学部先端医科学研究所の佐谷秀行教授に「治療抵抗性がんに対する新たな治療戦略」と題して、特別講演2として、文部科学省科学技術・学術政策研究所の林和弘先生に「COVID-19で加速するオープンサイエンスと研究の変容」と題して、貴重なご講演をいただくことができました。また、学会・研究会合同セッションとしてシンポジウム①を、「感染とがん」と題し、第一部:肝臓がんとウィルス感染、第二部:胃がんとピロリ菌関連、

第三部:子宮頸がんとパピローマウイルスの三部構成で開催し、濃厚な討議を展開していただきました。また、シンポジウム②「がん化学予防の臨床試験の我が国での展開」では、まさに本学会のがん予防臨床試験推進委員会が展開している話題を討論していただきました。さらに、シンポジウム③では、「マイクロシミュレーションモデルを活用したがん対策」について熱い議論を展開していただきました。また、ワークショップ①として、「がん予防の基礎」を、ワークショップ②として、「食品とがん予防」を開催し、その他、3つのランチョンセミナー、2つのイブニングセミナーと1つのモーニングセミナーを開催いたしました。さらに、日本がん予防学会第5回認定セミナーと第28回がん予防学会総会市民公開講座「がん予防を学ぶ」も同時開催しました。2日間における濃密なオンライン学術集会でしたが、183名の方々にご参加いただき盛会裏に終了することができました。また、プログラムも大変好評をいただき、リクエストをいただきましたので、急遽、2021年9月27日から1か月間、オンデマンド配信をさせていただきました。これも一重に会員の皆様の多大なるご支援とご助力のおかげと深く感謝しております。



配信会場(新橋)の運営スタッフ:左から平井美和(東海大学医学部消化器内科秘書)、鈴木秀和、上田孝(東海大学大学院医学研究科博士課程)

〈編集後記〉

The Editor's postscript

「私のがん予防」では、福島若葉先生(大阪市立大学大学院公衆衛生学教授)に「HPV ワクチンの安全性評価」と題して、厚生労働省の祖父江班の HPV ワクチンの安全性評価の調査結果を中心にご執筆頂きました。森岡孝満先生(放射線医学研究所放射線影響研究部 グループリーダー)には、「放射線誘発消化管腫瘍に対する予防研究」の題名で、放射線誘発消化管腫瘍に対するカロリー制限の予防効果を、間部克裕先生(淳風会健康管理センター倉敷センター長)には「私のがん予防胃がん死、消化管がん死撲滅を目指した戦略」と題して、ピロリ菌除菌による胃がん予防についてご執筆頂きました。また、枝園忠彦先生(岡山大学病院乳腺・内分泌外科講師・研究准教授)には、「日本の乳癌領域におけるがん予防」の題名で、我が国の乳がん予防の現況と SERM の有効性をご執筆頂きました。さらに、吉田理先生(愛媛大学大学院消化器・内分泌・代謝内科学講師)には「B型肝炎に対する予防と治療を目的とする経鼻ワクチンの開発」と題して経鼻ワクチン開発の進捗状況を、成田 匠先生(京都府立医科大学分子標的予防医学)には、「老化抑制と免疫から見た大腸がん予防」と題して、抗老化薬のポリープに対する抑制効果について、加藤泰文先生(名古屋大学医学系研究科予防医学)には、「鉄代謝指標と肝胆膵がんリスクに関するメンデルランダム化研究」と題して日本人における鉄代謝と肝胆膵がんの関連解析をご執筆頂き、当教室の川口智之先生(徳島大学消化器内科)には、「大腸前がん病変の網羅的遺伝子解析を用いた大腸がん予防薬の探索」と題して大腸前がん病変 SSL(Sessile serrated lesion)の網羅的な予防薬開発についてご執筆頂きました。最後に、第 28 回がん予防学会総会を開催して頂いた鈴木秀和会長に学会開催のご報告を頂きました。新型コロナウイルスの蔓延によりオンラインになりましたが、特別講演やシンポジウムなど素晴らしい学会を開催して頂き厚く御礼を申し上げますと思います。

新型コロナウイルスにより参集形式の学術集会在厳しく制限され、我々の日常も大きく制限されておりますが、少しでも本学会員が互いに意見交換やコミュ

ニケーションを取れるようになり、予防研究が発展することを期待しております。

徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器内科学
高山 哲治

発行

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)

編集委員長

高山 哲治

編集委員(※本号担当者)

石川 秀樹 鈴木 秀和
※高山 哲治 豊國 伸哉
武藤 倫弘

(50 音順)

事務局

京都府立医科大学
分子標的予防医学 大阪研究室
〒541-0043
大阪市中央区高麗橋 3-1-14
高麗橋山本ビル 6F
Tel:06-6202-5444
Fax:06-6202-5445
E-mail: master@jacp.info
URL: <https://jacp.info/>