

# NEWS LETTER

## No.113

2023 August

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

### CONTENTS

- 01 私のがん予防  
化学発がん研究の今後を見据えて  
(今井 俊夫)
- 02 新たな血管新生阻害剤開発を目指して  
(尾崎 充彦)
- 03 低分子物質に興味津々  
(藤本 京子)
- 04 卵巣がん予防の新たな視点：  
リスク低減卵管卵巣摘出術  
(青山 幸平)
- 05 カロリー制限による発がん予防研究  
(中山 貴文)
- 06 延命草成分オリドニンが p38 と  
NF- $\kappa$ B を介して老化関連分泌現象を  
阻害する  
(安田 周祐)
- 06 コリバクチン産生菌検出を目的とした  
モノクローナル抗体の作製  
(吉岡 泰淳)
- 07 がん予防を目指した天然由来化合物  
ライブラリーの開拓と応用  
(松本 崇宏)
- 08 脂肪肝の早期化が放射線被ばくによる  
肝がんに関り、カロリー制限で予防  
可能  
(尚 奕)
- 09 武藤泰敏先生追悼文  
武藤泰敏先生のご逝去を悼んで  
(清水 雅仁)
- 10 編集後記  
(高山 哲治)

### 私のがん予防 化学発がん研究の今後を 見据えて

Looking ahead to the future of  
chemical carcinogenesis research

今井 俊夫

元 国立がん研究センター研究所 動物実験部門長  
Toshio Imai



私のがん予防法は、なるべく同じものを食べ続けない、多様な食品を選択する、でしょうか。2001年に社会問題化した加熱食品中のアクリルアミドについて、当時、動物モデルを用いる発がんリスクの評価とリスク低減法に関する研究を進める機会を頂きました。同時期に、各国において各種加工食品中のアクリルアミド含有量と推定摂取量が調査され、食習慣による違いが多少はあるものの、状況がほぼ明らかになりました。アクリルアミドは多様な加熱加工食品に含まれることから、厚生労働省から示されているリスク低減策は、多様な食品をバランスよく摂取しましょう、ということです。但し、一部の食品には高濃度に含まれていることも示され、その中でも、コーヒーからの摂取量が多いことについては、疫学的にみたコーヒーのがん予防効果と相反する結果でした。実験的には明確な発がん性が示されている物質をヒトで検証する際の課題を再認識するとともに、コーヒーについては、予防作用のある成分に軍配が上がったものと理解しています。

私事で恐縮ですが、今年の3月で国立がん研究センターを定年退職しました。これまで、国立医薬品食品衛生研究所に在籍していた時期から、化学物質誘発性あるいは遺伝子改変による動物発がんモデルに加えて、正常（非がん）細胞を長期間 in vitro で維持できるオルガノイド培養系を用いて、環境化学物質や栄養成分の発がんリスクと予防作用の評価を

行ってきました。退職して再就職するまでの期間、これまでの仕事を少し振り返る時間ができました。その中で強く再認識したのは、動物発がんモデル、特に化学発がんモデルを用いて、化学物質のリスク評価、予防物質の探索やメカニズム解析を実施できる場が極めて限られていることです。オルガノイドを含む培養系を用いる研究により各種メカニズム解析の進歩は期待できますが、動物実験の代替法として取り替えてしまうことは難しいと思います。細胞実験では化学物質の動態や標的臓器の同定ができません。同様に、遺伝子改変動物は、特にゲノム異常と発がんとの関連性を明らかにするために必須のモデルとして活用されています。一方、化学発がん動物は、ゲノム異常だけで

はなく、種々の生体反応を取込んだモデルです。

直近の数年間においても、動物あるいは細胞系を用いる化学発がん実験を新たに開始したいが、発がん物質の安全な取扱い方法を教えてほしいと、私自身および本学会の先生方に問合せが寄せられています。化学物質の取扱いについて適切なマニュアルが存在しないため、必要な実験・研究の促進の妨げになっている可能性もあります。定年を迎えて多少時間に余裕がある立場になりましたので、国内で化学発がん研究を推進されてきている先生方や関連学会のご協力を仰ぎつつ、化学発がん物質取扱いマニュアルのようなものを連名で取りまとめるようなことを考えています。課題なども含めてご意見を頂けますと幸いです。

## 新たな血管新生阻害剤開発を目指して Toward the development of new angiogenesis inhibitors

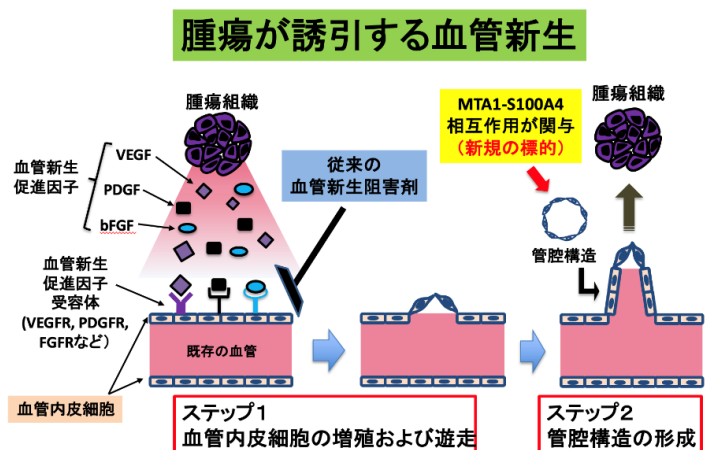


尾崎 充彦  
鳥取大学医学部実験病理学 准教授  
Mitsuhiko Osaki

腫瘍内血管新生は、がん細胞の増殖に伴いがん細胞が分泌する血管内皮増殖因子 (VEGF 等) が血管内皮細胞に作用することで引き起こされ、がんの進展に寄与している。この血管新生は、図のように大きく①内皮細胞の増殖および遊走 (ステップ 1) と②内皮細胞による管腔構造の形成 (ステップ 2) に分けられる。これら血管新生の分子機序の解明に伴い、VEGF やその受容体 (VEGFR) 等の機能阻害およびその下流のシグナル経路を阻害する薬剤が開発され、臨床応用されてきた。この血管新生阻害効果は、いわば「兵糧攻め」による抗腫瘍効果であり、がん細胞を直接標的とした抗がん剤とは異なる画期的な薬剤として期待されている。しかしながら、VEGF-VEGFR 等を標的とした既存の血管新生阻害剤単剤による抗腫瘍効果は限定的であり、加えて薬剤耐性を生じることなど、解決すべき課題も残されている。また、これまでに開発されている薬剤は、いずれも上述のステップ①を対象としているが、標的となる分子が多様であるため、ステップ①を包括的に抑制するには限界がある。他方、少なくともステップ②を標的とした薬剤は臨床試験には入っていない。そ

こで我々は、ステップ②、即ち管腔形成に関与する分子を探索することで、それを標的とした新たな血管新生阻害剤が開発できるのではとの着想に至った。

詳細は割愛するが、我々は血管内皮細胞への MTA1 siRNA 導入により管腔形成が阻害できることを明らかにした<sup>1)</sup>。これと前後して共同研究者らは、S100A4 siRNA 導入により同じく管腔形成が阻害されることを明らかにしており<sup>2)</sup>、両分子をそれぞれノックダウンすることで同様の結果が生じることから、両タンパクの相互作用と管腔形成との関係を検証した。その結果、



血管内皮細胞に発現する MTA1 が S100A4 と複合体を形成することで細胞骨格タンパク質の NMIIA (non-muscle myosin heavy chain IIA) をリン酸化し、管腔形成を促進するといった、血管新生に関与する新たなメカニズムを明らかにした<sup>1)</sup>。さらに、MTA1 ノックアウト血管内皮細胞を作製し、これに VEGF を添加しても管腔形成促進には作用しないことを明らかにしており<sup>3)</sup>、MTA1/S100A4 相互作用阻害剤は、ステップ①に関わる血管新生因子 (VEGF, PDGF, bFGF 等) の種類を問わず、血管新生抑制効果を示すことが想定される。現在、MTA1/S100A4 相互作用阻害剤の探索を進めており、すでに *in vitro* での管腔形成阻害効果を示す化合物をいくつか見出している。今後、ステップ②を標的とした新たな血管新生阻害剤を開発し臨床応用することで、既存薬の課題を解決するとともに、既存薬との併用による相加・相乗的な効果が期待できる。血管新生阻害剤は、がんの進展を阻害する効果を有する

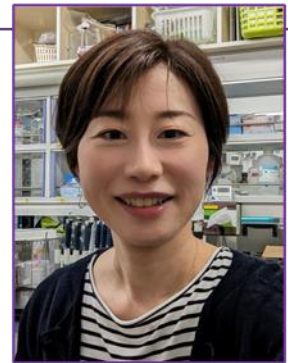
ことから、がんの治療薬のみに限らず、がんの再発予防までを視野に入れ、研究を進めていきたい。

#### 文献

- 1) Ishikawa M, Osaki M, Yamagishi M, et al. Correlation of two distinct metastasis-associated proteins, MTA1 and S100A4, in angiogenesis for promoting tumor growth. *Oncogene* 38(24): 4715-4728, 2019
- 2) Ochiya T, Takenaga K, Endo H. Silencing of S100A4, a metastasis-associated protein, in endothelial cells inhibits tumor angiogenesis and growth. *Angiogenesis* 17(1): 17-26, 2014
- 3) Ishikawa M, Osaki M, Uno N, et al. MTA1, a metastasis-associated protein, in endothelial cells is an essential molecule for angiogenesis. *Mol Med Rep* 25(1): 11, 2022

## 低分子物質に興味津々

### Intrigued by low molecular weight substances



藤本 京子  
長崎国際大学薬学部生化学研究室 准教授  
Kyoko Fujimoto

長崎県佐世保市にある長崎国際大学に赴任して、今年で 15 年目となる。佐世保市は、海や川が豊富でどこに行っても魚が釣れる。最近釣りの楽しさを覚えた私は、ここは住みやすく楽しい街だなとしみじみと感じている。窓を開ければ鳥のさえずりが常に聞こえてくる静かな郊外にある大学で、ヒト大腸がんモデルである *Apc<sup>Min/+</sup>* マウスの世話をしながら、腸管腫瘍の発生活分子メカニズムに関する研究に勤しんでいる。

生体内腫瘍組織で高発現している遺伝子群の詳細を調べるため、同組織の培養細胞株を用いて実験していると、遺伝子の発現パターンが異なっていることに気がついた。生体内は、ホメオスタシスが保たれているが、腫瘍の内部環境は劣悪なストレスまみれとあってよいだろう。そのような過酷な環境で生き抜いている腫瘍細胞と、温室楽園の *in vitro* の細胞株が異なる遺伝子発現をしても何ら不思議ではない。さら

に、腸管内には、ヒト一人分以上の細胞数の腸内細菌が存在している。それら細菌叢が産生する低分子物質には、短鎖脂肪酸、アミン、ビタミンなどさまざまなものがあり、特に乳酸菌が産生するバイオジェニックと呼ばれる代謝産物が生体に与える影響については数多くの報告がなされている。我々は、培養細胞株を *in vivo* の環境に近づけるため、培養条件をいろいろと検討している。スフェロイド形成、培養温度、培養 pH、細菌代謝産物の添加などを試みると、遺伝子の発現パターンが変わることから、培養細胞株を用いた実験ではがん微小環境を無視することはできないと痛感している。

いろいろと悩んで頭がもやもやするとき、釣り竿をもって海に出かける。電子機器から離れて、波の音を聞きながら手先の振動に集中する時間は、非常にリラックスできる。最近のサビキ釣りに用いるアミエビ



には、マスカットやフルーツフレーバーなどが付いている。魚がマスカットを食する機会があるのかどうかは知らないが、海にフレーバー付きアミエビを落とすと今まで姿の見えなかった魚たちがどこからともなく集まってくるのが見える。魚の嗅覚は非常に優れて

いるとはいえ、だだっ広い海に投げ入れたニオイ分子を嗅ぎ分ける力には感心する。そんな姿を見ながら、腸管内における低分子物質がもたらす腸脳相関や腸管腫瘍に与える影響について思いを馳せている。

## 卵巣がん予防の新たな視点： リスク低減卵管卵巣摘出術 Risk Reducing Salpingo-Oophorectomy: Towards Optimal Ovarian Cancer Prevention



青山 幸平  
京都府立医科大学大学院医学研究科 女性生涯医科学 医員  
Kohei Aoyama

卵巣がんは、早期に発見するのが難しく、Ⅲ期・Ⅳ期の進行例は予後が悪い。遺伝性乳癌卵巣癌（HBOC: hereditary breast and ovarian cancer）は生殖細胞における *BRCA1* または *BRCA2* 遺伝子の病的バリエーションにより乳がんや卵巣がん、前立腺がん、膵がんの生涯罹患率が高い、がんの易罹患性症候群である。*BRCA1/2* 病的バリエーションを持つ女性の 70 歳における卵巣がんの累積罹患リスクは 40%/18% と非保持者と比べ高く、診断時の約 8 割がⅢ/Ⅳ期である<sup>1)</sup>。そのため、予防が非常に重要となるが、一般的なスクリーニング手法は、卵巣がんの早期発見には必ずしも効果的でない<sup>2)</sup>。そこで、注目されているのがリスク低減卵管卵巣摘出術（RRSO: risk reducing salpingo-oophorectomy）である。

HBOC に対する RRSO は *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者の卵巣がん発症リスクを 83% も低減することが示されている<sup>3)</sup>。日本においても、費用対効果が高いことが報告されており<sup>4)</sup>、RRSO はリスク軽減のために非常に有効な手段となる。一方で、RRSO 後の原発性腹膜癌の発生リスクは 1-4.9% 程度とされ、漿液性卵管上皮内癌（STIC: serous tubal intraepithelial carcinoma）を認めるとリスクはさらに高くなる。そのため、術後もサーベイランスを継続することが重要である。

RRSO は腹腔鏡下での施行が推奨されており、当科でも全例腹腔鏡下で施行している。手術時間は 1 時間前後で、今まで合併症も認めず、術後 3~4 日で退院となり、低侵襲かつ安全に施行できている。

乳がんの一部・卵巣がん発症者の *BRCA 1/2* 遺伝学的検査、乳がん卵巣がん発症者のリスク低減手術およびサーベイランスが 2020 年 4 月から保険適応となった。日本人の *BRCA2* 病的バリエーション保持者であれば 40 歳未満での発症はなく 40-45 歳までの RRSO が推奨されており、適切な時期での RRSO を行うことが求められる<sup>5)</sup>。HBOC 関連がんの未発症者に対して RRSO は保険適用ではない点や晩婚化が進む中、挙児希望患者は RRSO を先延ばしにせざるを得ない現状がある。適切な時期に RRSO を行うためには、未発症例における保険適応拡大やがん生殖の観点から挙児希望に対する体制の整備も必要となる。

最後に、腹腔鏡下での RRSO は安全に施行でき、卵巣がん予防に大いに寄与する低侵襲手術である。さらに卵巣がんを予防するため、がん未発症の *BRCA1/2* 病的バリエーション保持者へ適応拡大が望まれる。

### reference

- 1) Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of *BRCA1* and *BRCA2* penetrance. *J Clin Oncol.* 2007; 25(11): 1329-33.
- 2) Menon U, Gentry-Maharaj A, Burnell M, et al. Ovarian cancer population screening and mortality after long-term follow-up in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2021; 397(10290): 2182-2193.
- 3) Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, et al. Risk-

reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 8(8): CD012464.

4) Yamauchi H, Nakagawa C, Kobayashi M, et al. Cost-effectiveness of surveillance and prevention strategies in BRCA1/2 mutation

carriers. *Breast Cancer.* 2018; 25(2): 141-150.

5) Yoshihara K, Enomoto T, Aoki D, et al. Association of gBRCA1/2 mutation locations with ovarian cancer risk in Japanese patients from the CHARLOTTE study. *Cancer Sci.* 2020; 111(8): 3000-3009.

## カロリー制限による発がん予防研究

### Research on cancer prevention by calorie restriction



中山 貴文

国立大学法人長崎大学 原爆後障害医療研究所  
原爆・ヒバクシャ医療部門 腫瘍・診断病理学分野 助教  
Takafumi Nakayama

生活習慣の乱れは肥満の原因となり、肥満は発がんリスクを増加させることが知られています。一方で、カロリー制限は発がんリスクを低減させることが明らかになっており、健康寿命の延長とがん予防にも有望です。カロリー制限による発がん抑制効果の生物学的なメカニズムは、活性酸素種の生成抑制や腸内細菌叢の変化による炎症の抑制、老化によるDNA損傷修復機構の機能低下の抑制などが報告されており、発がん抑制効果は特定のメカニズムによるものではなく、複数のメカニズムによる複合的なものと考えられます。カロリー制限による食事療法は、日常的ながん予防のみならず放射線治療や化学療法後の二次がんの予防効果も期待されますが、一方で成長期の子供へのカロリー制限の適用は、子供の成長に悪影響を与えるのではないかと心配もあります。量子科学技術研究開発機構の放射線医学研究所（放医研）では、幼若期のマウスに放射線照射後、成体になってからカロリー制限を行うことで肝がんや肺がんの発生が抑制されることを報告しており、カロリー制限は子供期の被ばくに対するがん予防として、成長阻害の心配がない成人になってからでも十分効果がある可能性が示唆されています<sup>1)</sup>。私は放医研において、化学発がん剤によってマウスに生じたゲノム変異を組織毎に解析し、発がんリスクが組織に生じたゲノム変異の頻度よりも、組織の構造や性質による細胞動態に左右される可能性を示しました<sup>2)</sup>。また、放射線誘発胸腺リンパ腫のゲノム変異をカロリー制限の有無で比較したところ、細胞増殖に関連するゲノム変異は減少するが、その代

わりに介在性欠失を介したメカニズムで発がんが促進されることが示唆され、カロリー制限による発がん抑制効果が小さい胸腺リンパ腫においても、カロリー制限は発がんメカニズムに影響を与えることを明らかにしました<sup>3)</sup>。現在は、長崎大学においてカロリー制限がオートファジー関連タンパク質に与える影響を研究しており、これら研究成果も近いうちに論文として発表できればと思っております。カロリー制限研究の展望としましては、カロリー制限の効果を模擬した薬剤の選定も盛んに行われており、将来的にはより簡単にカロリー制限による発がん予防効果を楽しめるようになるかもしれません。昔から腹八分目と言いますが、日々の食べ過ぎに気を付けることががん予防にも大切なのだと思います。

#### 参考文献

- 1) Shang Y, et al. Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer* 2014; 135(5): 1038-47.
- 2) Nakayama T, et al. Tissue-specific and time-dependent clonal expansion of ENU-induced mutant cells in *gpt* delta mice. *Environ Mol Mutagen* 2017; 58(8): 592-606.
- 3) Nakayama T, et al. Calorie restriction alters the mechanisms of radiation-induced mouse thymic lymphomagenesis. *PLoS One* 2023; 18(1): e0280560.

## 延命草成分オリドニンはp38とNF-κBを介して 老化関連分泌現象を阻害する

Oridonin inhibits SASP by blocking p38 and NF-κB pathways in senescent cells



安田 周祐  
京都府立医科大学 創薬医学 助教  
Shusuke Yasuda

細胞老化は DNA 傷害 などのストレスによるがん化から細胞を守るための手段と考えられています。がん遺伝子の活性化や複製ストレス、活性酸素などにより DNA 傷害を受けた細胞は、不可逆的な増殖停止を起こし老化細胞となることで異常な遺伝子を持った細胞を増やさないようにしています。一方で、老化細胞が IL-6 や IL-8 といった炎症性サイトカインなどを分泌し周辺の細胞のがん化を促進する老化関連分泌現象 (senescence-associated secretory phenotype: SASP) が報告されており、SASP を抑制することが発がん予防に寄与すると考えられています。そこで、ブレオマイシンによる DNA 傷害により細胞老化を誘導したヒト線維芽細胞株 BJ に対し、SASP 因子である IL-6 の分泌量減少を指標に、天然化合物ライブラリーから SASP 阻害物質を探索しました。その結果、延命草に含まれるオリドニンに SASP 阻害活性を見出しました。延命草は別名ヒキオコシとも呼ばれ、弘法大師が腹痛で死にそうな旅人にこの草を与えたところ、元気になり起き上がり、旅を続けることができたという故事に

由来します。オリドニンは延命草に含まれるジテルペノイドで、抗菌作用や抗腫瘍効果が報告されています。細胞老化を誘導した BJ 細胞にオリドニンを添加することで IL-6、IL-8 の分泌量、mRNA 発現量が減少し、NF-κB 活性が抑制されました。NF-κB 阻害剤でも、オリドニンと同様の効果を確認できたことから、オリドニンによる SASP 阻害は NF-κB の抑制を介していることが示唆されました。また、SASP 誘導に関連する p38 経路について検証した結果、オリドニンにより p38 の発現およびリン酸化の抑制が認められ、p38 阻害剤でもオリドニンと同様に SASP 抑制効果が確認できました。以上より、天然化合物の一種であるオリドニンは、NF-κB および p38 の活性を阻害することで、SASP 阻害能を発揮すると考えられます。

また現在、オリドニンとは別の、既知の SASP 阻害化合物と結合するタンパク質を新たに同定し、このタンパク質が SASP に関連していることを明らかにしつつあります。この研究についてもまとめて、また皆様にご紹介させていただけたらと思います。

## コリバクチン産生菌検出を目的とした モノクローナル抗体の作製

Monoclonal antibodies for the detection of colibactin-producing bacteria



吉岡 泰淳  
静岡県立大学 食品栄養科学部 栄養生命科学科 助教  
Yasukiyo Yoshioka

日本で最も多い死因はがんであり、特に大腸がんは日本において罹患率が最も高く、死者数も肺がんに次いで二番目に多いがんである。大腸がんは現在も罹患患者数と死亡率が増加傾向にあることから、その対策が強く求められている。腸内細菌叢を構成する一部の細菌が生産するコリバクチンは、哺乳類細胞の DNA 二重

鎖切断を引き起こす遺伝毒性物質であり、大腸発がんに関与すると考えられている。近年、コリバクチンの DNA 付加体が検出され、さらにコリバクチン産生菌によって引き起こされる変異シグネチャーがヒト大腸がんと同定されたことから、コリバクチンが大腸がんの重要なリスクファクターであることが認知されて



きた。

これまでに、渡辺賢二教授（静岡県立大学薬学部）らの研究グループでは、コリバクチンによる大腸発がんの予防という観点から、コリバクチンおよびその生産菌の簡便かつ迅速な検出法開発に取り組んできた。この検出法は、コリバクチン生合成酵素を特異的に認識して蛍光を発する分子プローブを利用したものである。しかしながら分子プローブ法を用いた糞便からの直接的検出は難しく、簡便さという点では改良が必要である。そこで現在、コリバクチンの高速・高感度・高精度検出を可能とするモノクローナル抗体の作製を目指している。抗体の作製には、免疫サブトラクション法を採用し、6週齢 BALB/c 雌性マウスにコリバ

クチン高産生菌の凍結乾燥品を免疫した。免疫2週間後、脾臓および膝下リンパ節から細胞を分離し、ハイブリドーマを調製した。コリバクチン高産生菌とそのコリバクチン生合成遺伝子欠損株の凍結乾燥品を用いて、スクリーニングを行い、コリバクチン高産生菌を選択的に認識するモノクローナル抗体を641クローン得た。その中でも clone#S96-09 は、生菌に対するELISAでも陽性を示し、また蛍光免疫染色においても菌体の表面に結合することが示唆されている。このことから、この抗体のコリバクチン高産生菌に対する中和抗体またはワクチンとしての適用を視野に入れ、標的およびそのエピトープの解析を現在進めている。

## がん予防を目指した天然由来化合物ライブラリーの開拓と応用

### Development of naturally occurring compound library for cancer prevention



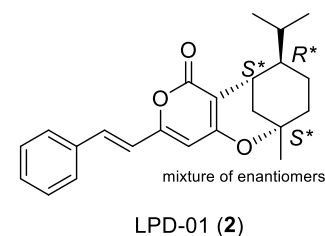
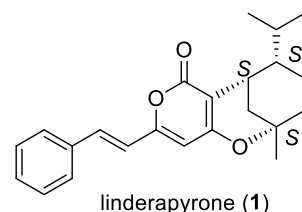
松本 崇宏

京都薬科大学 公衆衛生学分野 助教  
Takahiro Matsumoto

私は薬学部での公衆衛生学の講義において、発がん物質の化学的な反応機構を含め、発がんに至る過程について解説しています。一方、がん予防に関する講義内容は、発がん因子への曝露を避けるための労働環境の整備および生活習慣等にとどまっているのが現状であり、近い将来、がん予防医薬品についても公衆衛生学で紹介する日を待ち望んでおります。私共も、がん予防に寄与できる新規化合物の発見を通し、がん予防医薬品の実用化に貢献したいと考えております。本稿では、私共の研究室における天然由来がん予防物質の探索・機序解明に関する研究活動を紹介させていただき、先生方のご指導・ご協力を賜る機会となれば幸いです。

私は2016年より、日本で栽培されている薬用植物および京都府大気浮遊真菌が産生する二次代謝産物の探索研究を行い、種々の天然由来新規化合物を含む、独自の化合物ライブラリーを構築してきました。さらに、一部の化合物は抗変異原性、がん幹細胞駆逐能、および熱ショックタンパク質発現阻害活性を介し、がん予防に寄与できる可能性があることを見出しました。この中でも、現在主として研究を進めております、

薬用植物クロモジ (*Lindera umbellata*) 由来新規化合物 linderapyrone (1) およびその類縁体について紹介いたします。私共の化合物ライブラリーより、発がん・がん細胞増殖に深く関わる Wnt/ $\beta$ -catenin 経路の阻害活性化化合物として見出した 1 は、既存の阻害剤とは明確に異なる化学構造を有していました。そこで、1 およびその類縁体を合成・活性評価し、1 よりも強力な活性を持つ誘導体 LPD-01 (2) を得ました。次に、Wnt/ $\beta$ -catenin 経路の異常亢進が知られる大腸がん細胞株 HT-29 を用い、2 と親和性を持つタンパク質をアフィニティ精製した結果、2 は、これまでに阻害剤が報告されていない独自の標的を持つ可能性が示唆されました。さらに、2 の抗がん・がん予防能についても、モデルマウスを用いて評価を進めています。これらの結果につきましては、本年度中の論文投稿を予定しています。



私共の見出した活性化化合物および構築した天然由来化合物ライブラリーが、がん予防研究推進に貢献できれば大変有難いことだと思います。今後とも、ご指

導ならびにご協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

## 脂肪肝の早期化が放射線被ばくによる肝がんに関り、カロリー制限で予防可能

Ionizing radiation promotes, whereas calorie restriction suppresses, NASH and hepatocellular carcinoma in mice

国立研究開発法人 量子科学技術研究開発機構 量子生命・医学部門 放射線医学研究所  
放射線影響研究部 アーカイブ利用研究グループ 主任研究員  
Yi Shang

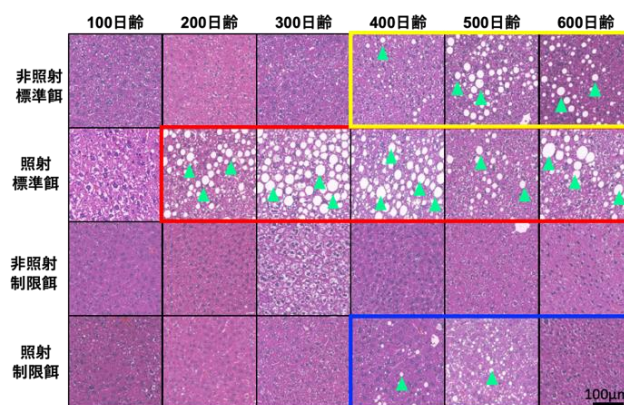
尚 奕



我が国において、肝がんは罹患数、死亡数共に上位にある癌です。これまでの肝がんの病因は主に肝炎ウイルスの感染でしたが、近年の生活習慣病の増加によって、非アルコール性脂肪肝炎 (non-alcoholic steatohepatitis, NASH) を介した肝がんの割合が増えています。また、放射線被ばくも肝がんの発症を上昇させる1つの原因です。われわれは実験動物を用いて、肝がんの発症機構研究や生活習慣改善による肝がんの予防研究を進めてきました。

これまでに、B6C3F1 野生型マウスを用いて、生後1週齢(小児期)の野生型マウスに放射線を照射して、早期に高頻度で NASH を発症し肝がんへ進行するマウスモデルの樹立に成功しました。また、被ばくに起因する寿命短縮、肝がんの発生をカロリー制限(糖質を32%カット)が予防できることを報告しました<sup>1</sup>。さらに、放射線被ばく/カロリー制限の肝がん発症/予防機構を解明するために、肝臓の脂質代謝機能、組織学的変化及び遺伝子発現を経時的解析を行いました。その結果、非照射・標準餌群では400日齢から軽度の脂肪肝が見られますが、小児期に放射線被ばくした照射・標準餌群では200日齢から NASH が発症し、その後の肝がんの発生が明らかに早いことが分かりました。一方、被ばく後に若齢成体期からカロリー制限することで、NASH の発症は標準餌群より200日間遅くなることが確認されました。また、非照射群ではカロリー制限により600日までの観察期間内に脂肪肝は観察されませんでした。さらに、遺伝子発現解析から、脂質代謝を調節する Pparg/Cd36 経路の遺伝子発現が放

射線被ばくにより上昇しましたが、この経路の発現上昇がカロリー制限群では生じないことが判明し、肝がん発症予防効果との関連性が示唆されました<sup>2</sup>。今後は NASH/肝がんに対する食事療法を代替する予防法として、Pparg/Cd36 シグナル伝達経路の因子を標的とする創薬に繋がっていくと考えています。



### 参考文献

1. Shang Y, Kakinuma S, Yamauchi K, Morioka T, Kokubo T, Tani S, Takabatake T, Kataoka Y, Shimada Y. Cancer prevention by adult-onset calorie restriction after infant exposure to ionizing radiation in B6C3F1 male mice. *Int J Cancer* 2014;**135**: 1038-47.
2. Shang Y, Morioka T, Daino K, Nakayama T, Nishimura M, Kakinuma S. Ionizing radiation promotes, whereas calorie restriction suppresses, NASH and hepatocellular carcinoma in mice. *Int J Cancer* 2023;**153**(8):1529-1542.



武藤泰敏先生のご逝去を悼んで



岐阜大学大学院医学系研究科  
内科学講座消化器内科学分野  
岐阜大学医学部附属病院第一内科  
教授 清水雅仁

2023年2月18日、岐阜大学名誉教授の武藤泰敏先生が逝去されました。享年89歳でした。心より哀悼の意を表します。

武藤先生は、1958年に東京大学医学部をご卒業になり、東京大学医学部第三内科（沖中重雄教授主宰）に入局され、医師および医学研究者としてのスタートを切られました。1965年に医学博士号を取得されたあと、1965年から大阪大学蛋白質研究所、1967年からIndiana州立大学医学部、1969年からColumbia大学医学部（DeWitt S. Goodman教授）に留学され、研究を継続されました。特にColumbia大学で着手されたレチノール結合タンパクの研究は、その後の合成レチノイドを用いた肝発癌化合物予防研究の礎となりました。ご帰国後、1978年に岐阜大学医学部第一内科（高橋善弥太教授主宰）の助教授に着任され、1982年に同教授に昇任されました。

武藤先生のご研究は多岐に亘りますが、特に肝発癌機序の解析と制御に関して大きな業績を残されました。その代表的研究が、教室の後任教授である森脇久隆先生（岐阜大学名誉教授、前岐阜大学学長）と一緒に行われた、非環式レチノイド（合成レチノイド）を用いた肝発癌化学予防の研究です。非環式レチノイドが根治的治療後の肝癌の再発（二次発癌）を予防し、肝癌患者の予後を改善することを明らかにした本研究結果は、世界初の肝発癌予防薬の誕生を期待させるものであり、国内外の研究者から大変高い評価をいただきました（*N Engl J Med*, 1996 & 1999）。また武藤先生は、肝硬変にみられる体内アミノ酸のバランス異

常の研究も行われ、肝硬変で低下する分岐鎖アミノ酸の補充が、肥満肝硬変患者の肝発癌を予防することも明らかにされました（*Hepatol Res*, 2006）。これらの素晴らしい業績が評価され、日本ビタミン学会賞、日本栄養・食糧学会賞、第2回織田賞（日本肝臓学会賞）を受賞されました。

武藤先生は、栄養学を非常に大切にされていました。2002年の夏、武藤先生が私の留学先（Columbia大学）を訪問されたことがありました。当時、私は非環式レチノイドの腫瘍細胞増殖抑制の機序について研究しており、最新の研究成果について武藤先生にご説明いたしました。武藤先生は、一通り私の説明を聞かれたあと、「清水君、がんばっているね。新しい機序を解明することは大切だ。ただし医療の本質を忘れてはいけない。病気というものは、足りないものを補い、過剰なものを取り除けば治るんだよ。癌の予防も同じだよ。」と仰いました。武藤先生は当初、肝硬変で減少する肝レチノイドを補充しその貯蔵を回復させることが、肝線維化や肝予備能の改善につながるとの仮説を立て研究を始められました。結果的に、非環式レチノイドが肝発癌を予防することを明らかにされましたが、研究の原点は、「足りないものを補う」という栄養学的なアプローチでした。この考え方の中にこそ、適切な医療や癌予防研究の答え・真理があるように、今でも私は考えています。武藤先生からいただきましたご指導に衷心から感謝を捧げ、ご冥福をお祈り申し上げるとともに、これからも癌予防研究に真摯に取り組むことを誓って、追悼の言葉とさせていただきます。

## 〈編集後記〉

### The Editor's postscript

「私のがん予防」では、今井俊夫先生(元 国立がん研究センター研究所動物実験部門長)に「化学発がん研究の今後を見据えて」と題して、発がん物質研究の現況をご執筆頂くとともに、今後化学発がん物質取扱いマニュアルのようなもののご執筆予定についてご記載頂きました。尾崎充彦先生(鳥取大学医学部実験病理学)には、「新たな血管新生阻害剤開発を目指して」と題して、血管の管腔形成を阻害する新しい血管新生阻害剤の研究について、藤本京子先生(長崎国際大学薬学部生化学研究室)には、「低分子物質に興味津々」と題して腸内細菌が産生する低分子物質の研究についてご執筆頂きました。青山幸平先生(京都府立大学女性生涯医科学)には、「卵巣がん予防の新たな視点: リスク低減卵管卵巣摘出術」と題して、卵巣癌予防のための卵管卵巣摘出術について、中山貴文先生(長崎大学原爆後障害医療研究所)には、「カロリー制限による発がん予防研究」と題してカロリー制限がリンパ腫などを抑制することをご執筆頂きました。安田周祐先生(京都府立医科大学創薬医学)には、「延命草成分オリドニンはp38とNF-κBを介して老化関連分泌現象を阻害する」と題して、延命草成分オリドニンの老化阻害効果を、吉岡泰淳先生(静岡県立大学 食品栄養科学

部 栄養生命科学科)には、「コリバクチン産生菌検出を目的としたモノクローナル抗体の作製」と題して、大腸がん予防のためのコリバクチン検出系の樹立についてご執筆頂きました。松本崇宏先生(京都薬科大学公衆衛生学分野)には、「がん予防を目指した天然由来化合物ライブラリーの開拓と応用」と題して、天然由来化合物である linderapyrone の発がん予防効果について、尚奕先生(放射線医学研究所放射線影響研究部)には、「脂肪肝の早期化が放射線被ばくによる肝がんに関り、カロリー制限で予防可能」と題し、放射線被ばくによる脂肪肝をカロリー制限で予防し得ることをご執筆頂きました。

最後に、今年2月に岐阜大学名誉教授の武藤泰敏先生がご逝去されました。そこで、岐阜大学大学院医学系研究科内科学講座消化器内科学分野の清水雅仁教授に、急遽、「追悼文 武藤泰敏先生のご逝去を悼んで」をご執筆頂きました。武藤先生は本学会功労会員であり、がん予防の領域に大きな功績を残されました。心から哀悼の意を表したいと存じます。

徳島大学大学院医歯薬学研究部 消化器内科学  
高山 哲治

## 総会のご案内

### 『がん予防学術大会 2023 金沢』

第30回日本がん予防学会総会

会長: 祖父江 友孝

(大阪大学大学院医学系研究科環境医学 教授)

会期: 2023年9月8日(金)、9日(土)

会場: 石川県文教会館(石川県金沢市尾山町10番5号)

テーマ: がん対策に資する疫学・予防研究

大会HP: <https://klar.co.jp/jacp2023/>

※第46回日本がん疫学・分子疫学研究会総会との合同開催(会長:西野 善一[金沢医科大学医学部公衆衛生学 教授])

※詳細については、大会のホームページをご参照ください。

### 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](mailto:master@jacp.info) URL: <https://jacp.info/>