

NEWS LETTER

No.117

2024 December

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

CONTENTS

- 01 私のがん予防
化学発がんとかん予防
(鈴木 周五)
- 02 胃癌と胃内細菌叢の関連について
(土肥 統)
- 03 共生細菌を介してがん予防を考える
(津川 仁)
- 04 *H. pylori* 除菌後未分化型胃癌
(兒玉 雅明)
- 05 潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡の
最前線
(渡辺 憲治)
- 06 家族性膵癌家系に対する
サーベイランスの重要性
(蘆田 玲子)
- 07 進行固形がんのデータベース・・・
“攻め”の利用で疾患の治療に
役立てる！
(高濱 隆幸)
- 08 胸部 X 線写真診断の AI 診断補助が
切り拓く肺がん早期発見の新時代
(植田 大樹)
- 09 アスベストおよびタルクと卵巣がん
(本岡 大社)
- 10 日本がん予防学会奨励賞（基礎）の
受賞に寄せて
(内木 綾)
- 11 第 31 回日本がん予防学会総会（日本
がん予防学会学術大会 2024 徳島）を
終えて
(高山 哲治)
- 12 編集後記
(渡邊 俊雄)

私のがん予防 化学発がんとかん予防 Chemical carcinogenesis and cancer prevention

鈴木 周五
大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学 教授
Shugo Suzuki



さて、この「私のがん予防」では、著名な先生方が、興味深い専門研究の話からプライベートの面白い話まで幅広い分野および内容で書いておりますが、本年の10月に教授に昇進したばかりの私には、何にしても道半ばという状況であり、なかなか大変な仕事です。とはいえ、折角の機会を頂きましたので、私にとっての「がん予防」について、自己紹介を兼ねて書かせていただきます。

私が大学を卒業し、最初に門戸を叩いた教室は、名古屋市立大学病理学一講座で、発がん研究のトップランナーといえる教室でした。当時、がん研究に興味があるものの、あまり深く考えていなかった私を、当時の教授・白井智之先生が迎え入れてくださったおかげで発がん研究に邁進し、また、5年前に鰐淵英機先生が大阪市立大学（現・大阪公立大学）に誘って頂いたおかげで、今現在の立場になることが出来ました。

化学発がん研究、すなわち環境中に存在する発がん物質の検出およびその機序を解明することは、私の主たる研究テーマです。そして、発がん機序の解明は、発がんの抑制手段や因子を同定することでがん予防にも寄与し、これまで本会報で化学予防剤の候補として apocynin や PPAR γ agonist で2報ほど報告させて頂いています。今後も基礎研究分野から化学予防剤開発に貢献出来ればと考えております。最近、がん予防学会では、がん予防臨床研究が充実してきており、基礎研究で見出した化学予防剤

が活躍することを夢見ております。

また、私の所属する大阪公立大学（旧・大阪市立大学）医学研究科分子病理学（旧・第一病理学）は、先々代の福島昭治先生、先代の鰐淵英機先生と発がん研究の第一人者が率先垂範されてきた教室で、私は三代目にあたります。「売り家と唐様で書く三代目」とならぬ

よう、そして、「三代続けば末代続く」を目指して尽力いたしますので、ご指導ご鞭撻のほどお願いいたします。以上、著名でない私としては、自己紹介の機会として使わせていただきました。そして、定年退職前後では、少しは有名になって、与太話をこちらで書かせて頂ける機会を頂ければと思います。

胃癌と胃内細菌叢の関連について

The association between gastric cancer and gastric microbiota



土肥 統
Osamu Dohi

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器内科学 講師

胃癌はかつてがんの罹患数および死亡数ともに第1位であったが、胃がんの罹患数は約12万4000人で第3位（2020年）、死亡数も約4万2000人で第3位（2019年）であり、人口の高齢化の影響を除いて年齢調整した罹患率と死亡率は低下傾向にあり、早期に発見・治療により治癒する疾患となってきていると考えて良い（Center for Cancer Control and Information Service, National Cancer Center, Japan）。

胃癌を予防するには、胃がんの原因として明らかな、*Helicobacter pylori*（ピロリ菌）を除菌することが重要である。一方で、ピロリ菌のみが胃癌の原因ではなく、ピロリ菌という初発因子に、塩分過多の食事や喫煙といった促進因子が加わることで、発癌リスクが高くなることが知られている。

除菌によって胃がんのリスクは下がるが、リスクがゼロになるわけではない。除菌するまでの間、慢性胃炎による胃粘膜萎縮や腸上皮化生などは除菌後の分化型腺癌が発生するリスクであり、除菌後の20年の長期経過を観察した報告では、粘膜萎縮が軽度な場合は、未分化型癌のリスクが増えることは驚きの結果である。¹⁾

除菌後胃癌は、胃粘膜萎縮や腸上皮化生以外にどのような因子が影響しているか、まだ不明な点が多い。除菌治療によって、ピロリ菌の消失や胃酸分泌能改善などによる胃内環境の変化が胃内細菌叢の変化をもたらすと考えられている。最近の研究では、ピロリ菌陽性胃癌において、胃内細菌叢のdysbiosisが関連していること²⁾、また胃癌患者においては、

Streptococcus や *Prevotella* などの口腔内細菌の割合が増加することが示されている。^{3,4)} 我々は除菌後胃癌に関しても胃内細菌叢が除菌後胃癌と関与している可能性が高いと考え、まずは除菌後胃癌と胃粘膜関連細菌叢(G-MAM)の関連について、pilot studyを行った。ピロリ除菌療法後の患者17名（除菌後胃癌8例、非癌9例）に対して内視鏡検査時に採取した消化管粘膜擦過液から16S rRNAメタゲノム解析を行い、両群間のG-MAMの特徴を解析した。属レベルでは、*Oxalobacteraceae*、*Capnocytophaga*、*Haemophilus*などの口腔内細菌の平均存在量は、非癌症例よりも除菌後胃癌症例で有意に低かった。⁵⁾ 我々の結果は、G-MAMが*H. pylori*除菌後の発癌に影響を及ぼす可能性を示唆している。また、ヘリコバクター学会主導で、*Helicobacter pylori*除菌後胃癌と胃内細菌叢に関する多施設研究が進んでおり、その結果が待たれる。

- 1) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. *J Gastroenterol.* 2020 Mar;55(3):281-288.
- 2) Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep* 2014;4:420 2.
- 3) Coker OO, Dai Z, Nie Y, et al. Mucosal

- microbiome dysbiosis in gastric carcinogenesis. *Gut* 2018; 67(6):1024-1032,
- 4) Ferreira RM, Pereira-Marques J, Pinto-Ribeiro I, et al. Gastric microbial community profiling reveals a dysbiotic cancer-associated microbiota. *Gut* 2018;67(2):226-236,
- 5) Nakano T, Dohi O, Takagi T, et al. Characteristics of gastric mucosa-associated microbiota in patients with early gastric cancer after successful *Helicobacter pylori* eradication. *Dig Dis Sci.* 2023 Dec;68(12):4398-4406.

共生細菌を介してがん予防を考える Role of commensal bacteria in cancer prevention

津川 仁
東海大学医学部生体防御学領域 生物界間シグナル解析ユニット 准教授
Hitoshi Tsugawa



細菌、ウイルス、真菌によるヒト微生物叢に対する多くの研究は、健康なヒトと病気のヒトでこれら微生物叢が異なることを示し、微生物叢が生体の恒常性維持に強く関わることを明らかにしてきました。腸内に共生する微生物叢は主に細菌によって構成され、近年、消化器がんを中心に複数の腫瘍組織内でこれら腸内細菌の菌体成分 (DNA や LPS) が検出されており、腸内細菌ががんの発生や進展過程に加えて、がんの治療効果にまで影響を与える存在だと認識され始めています。腫瘍組織内で検出される細菌は、がんの発生のみならず、活性酸素種産生の亢進や T 細胞の不活性化などを介して抗腫瘍免疫応答を低下させがんの進展・転移を促進すると考えられています^{1,2)}。食道扁平上皮がんでは、腫瘍組織内の *Fusobacterium nucleatum* の存在が無再発生存率の低下やがん治療抵抗性の発現と相関することが報告され³⁾、腫瘍組織内細菌ががん患者の予後を示すバイオマーカーとして活用できる可能性が指摘されています。共生細菌とがんの関連性解析の進展により、腫瘍組織内細菌をがん治療の新しい標的として、また、がんの診断及び予後評価ツールとして活用するためのより具体的な知見が提供されると期待できます。

共生細菌とがんの関連性解析では、無菌マウスにヒト糞便 (糞便由来細菌) を移植しヒト腸内細菌叢の再構築モデルマウスが用いられます。このモデルマウスを用いた解析により、対象となった細菌叢組成のがんの発生・進展への関与メカニズムや治療法の確立に貢

献する知見が明らかにできると考えられます⁴⁾。一方で、ヒト細菌叢再構成無菌マウスでは、ヒトの腸内細菌がマウス腸管内にもすべて定着できるとは限らない点、ヒト腸内細菌叢をマウスへ移植する過程で偏性嫌気性細菌種が失われる可能性がある点、ヒト糞便内に含まれる細菌には粘膜内又は小腸に優先的に共生する細菌種があまり含まれていない点に注意しておく必要もあります。ヒト細菌叢再構成無菌マウスに加えてオルガノイドモデルなど状況に応じて適格な研究モデルを活用し多面的な解析を実践することで、特定の細菌組成の発がんへの関与機序の解明や死亡率を下げ生活の質を向上させるための革新的ながん予防・治療法の確立がもたらされると期待されます。

参考文献

- 1) Yang L, Li A, Wang Y, Zhang Y. Intratumoral microbiota: roles in cancer initiation, development and therapeutic efficacy. *Signal Transduct Target Ther.*, 16, 8(1):35, 2023. doi: 10.1038/s41392-022-01304-4.
- 2) Fernandes, M.R., Aggarwal, P., Costa, R.G.F. et al. Targeting the gut microbiota for cancer therapy. *Nat Rev Cancer*, 22: 703-72, 2022. doi: 10.1038/s41568-022-00513-x.
- 3) Kensuke Y, Daisuke I, Raju K, Fuminori S, Yoshifumi B, Naoya Y, Yasuhiro K, Hideo B, Ajay G. Intratumoral *Fusobacterium*

Nucleatum Levels Predict Therapeutic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.*, 15, 25 (20): 6170-6179, 2019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-0318.

4) Park, J.C., Im, SH. Of men in mice: the development and application of a humanized gnotobiotic mouse model for microbiome therapeutics. *Exp Mol Med.*, 52: 1383-1396, 2020. doi: 10.1038/s12276-020-0473-2.

H. pylori 除菌後未分化型胃癌 Undifferentiated type of gastric cancer after H. pylori eradication.



兒玉 雅明
大分大学医学部先進医療科学科 教授
Masaaki Kodama

Helicobacter pylori (*H. pylori*)除菌は胃癌を抑制するが完全ではなく、近年は除菌後胃癌の増加が問題となっている。除菌後胃癌の多くは、早期の分化型胃癌であり内視鏡的切除術による根治も可能である。しかし、割合は低いが除菌後の未分化型胃癌はしばしば進行癌となり、生命に危険を及ぼす可能性が高い。そのため除菌後未分化型胃癌への注意が必要である。

Takeらは、除菌成功後2,737例(男性2,193例、平均年齢53.8歳)を平均7.1年(最長21.4年)追跡、68例(0.35%/年)の胃癌を認めた¹⁾。追跡期間前半10年と後半10年では、観察期間が長いほどLauren分類によるDiffuse typeの胃癌がintestinal typeの胃癌より発症率が高い。また除菌10年以上で、除菌時点の萎縮が軽度[標準化発生比(SIR)無限大]から萎縮中等度(SIR 10.9)においてDiffuse type胃癌のリスクが増加していた(図)。これより萎縮程度にかかわらず除菌10年以上でも内視鏡フォローを継続すべきとしている。

Kobayashiらは、後ろ向きに除菌後10年以上と10年未満で発生したSM以深浸潤癌(84例 vs. 293例)の比較を報告している²⁾。「毎年の内視鏡検査」が早期ステージと有意な相関(オッズ比[OR] 0.28, 95%信頼区間[CI]: 0.14-0.54, $p < 0.001$)があったとしている。また10年以上の浸潤癌群は、進行したステージ(OR 2.27, 95%CI: 1.06-4.88, $p = 0.035$)と未分化型(OR 2.12, 95% CI: 1.16-3.90, $p = 0.015$)と有意に相関を示した。これより除菌後10年以上経過した除菌後胃癌はより悪性度が高く、Takeらと同様に、除菌後10年以上経過しても内視鏡サーベイランスは継続

すべきとしている。

自験例では、除菌後胃癌のうち分化型99例113病変、未分化型16例16病変の比較を行った³⁾。多重ロジスティック解析をもちいた比較では女性がOR 3.24 (95%CI: 1.02-10.37), 内視鏡フォローアップ無しがOR 4.99 (95%CI: 1.60-15.57)と独立した危険因子としてあげられた(表)。特に除菌後長期間フォローアップがされていないと発生した腫瘍の進展過程で未分化型への転化、増殖につながる可能性が考慮される。

これら最近みられた3編の報告より、除菌後長期経過にて頻度は低いものの進行癌、未分化型胃癌のリスクがあり除菌後長期経過後も内視鏡的フォローアップは必要といえる。

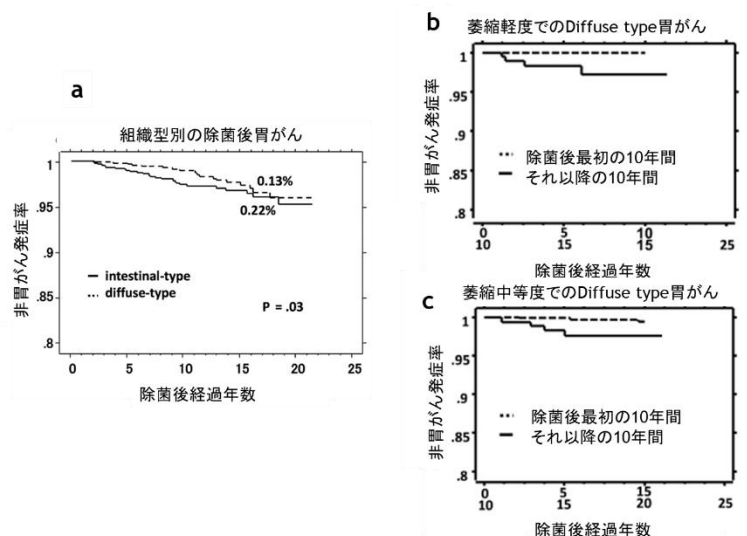


図 除菌後10年およびその次の10年間における組織型別胃癌リスク
除菌10年以上では、Diffuse typeがintestinal typeより発症率が高くなっていく(a)。特に軽度(b)から中等度萎縮(c)の症例においてDiffuse type胃癌のリスク増加が見られる。たとえ除菌20年を経過しても胃癌リスクがある。(文献1より改変)

	分化型胃癌	未分化型胃癌	単変量解析		多変量解析	
			P-value	OR	95%CI	P-value
症例数	99	16	-			
胃癌病変数	113	16	-			
性別 (Male/Female)	94 / 19	9/7	0.019 ^a	3.24	1.02-10.37	0.047
<i>H. pylori</i> 除菌時年齢	65.5 ± 8.24	61.6 ± 9.34	0.045 ^b			
胃癌発症時年齢	69.7 ± 8.96	66.0 ± 8.32	0.074 ^b			
フォローアップ(+/-)	86 / 27	8 / 8	0.0263 ^a	4.99	1.60-15.57	0.006
初発 / 異時性	75 / 38	13 / 3	0.240 ^a			
内視鏡萎縮度	4.48 ± 1.40	4.67 ± 1.23	0.330 ^b			

年齢、内視鏡萎縮度:平均 ± SD
Statistical analysis was used chi-square test (a) and student's t-test (b)
Multivariate analysis was used multiple logistic regression analysis. OR, odds ratio; CI, confidence interval.

表 分化型および未分化型除菌後胃癌における臨床病理学的因子の差異
(文献3より改変)

参考文献

- 1) Take S, Mizuno M, Ishiki K, et al. Risk of gastric cancer in the second decade of follow-up after *Helicobacter pylori* eradication. J Gastroenterol 2020;55:281-288.
- 2) Kobayashi M, Fujisaki J, Namikawa K, et al. Multicenter study of invasive gastric cancer detected after 10 years of *Helicobacter pylori* eradication in Japan: Clinical, endoscopic, and histopathologic characteristics. DEN Open 2024;4:e345.
- 3) Kodama M, Mizukami K, Hirashita Y, et al. Differences in clinical features and morphology between differentiated and undifferentiated gastric cancer after *Helicobacter pylori* eradication. PLoS One 2023;18:e0282341.

潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡の最前線
The cutting edge of surveillance colonoscopy in patients with ulcerative colitis



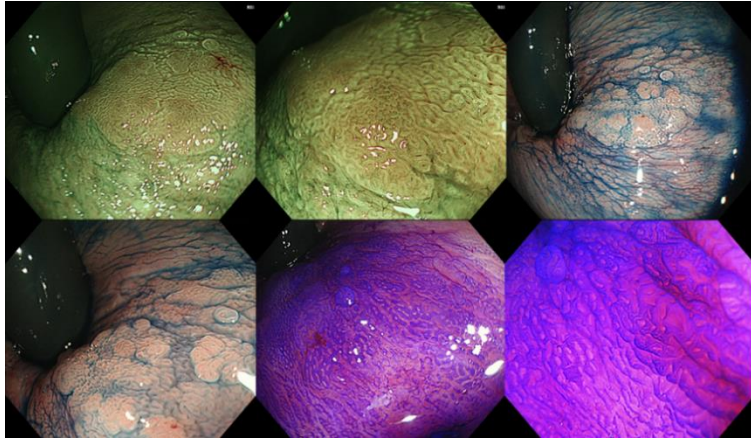
渡辺 憲治
富山大学炎症性腸疾患内科 特命教授
Kenji Watanabe

本邦の潰瘍性大腸炎患者数は増加の一途を辿っており、23 万人程度で米国に次いで世界第2位、厚生労働省指定難病ではパーキンソン病と双璧で最多と言われています。その治療は近年、進歩が著しく、新規薬剤が毎年のように保険承認されており、生命予後や患者さんのQOLも随分向上致しました。従来であれば内科治療の効果不十分で外科にて大腸全摘術に至っ

ていた患者さんが減少し、強い炎症に曝露した大腸が患者さんの体内に長期的に残ることになります。また国内の長期経過による高齢患者さんも増え続けています。こうした背景のもとで課題となるのが潰瘍性大腸炎関連腫瘍であります。

潰瘍性大腸炎関連腫瘍は通常の散発性大腸腫瘍と異なり、dysplasiaを伴い、予後不良な低異型度の癌

の比率が高いと言われてきました。このため病変の早期発見を目指したサーベイランス内視鏡は重要で、従来の色素拡大内視鏡に加え、近年では NBI (narrow band imaging) など image enhanced endoscopy によるサーベイランス内視鏡の有用性も示されています (図)。2024 年に大腸癌研究会から炎症性腸疾患関連消



NBI を用いて早期発見した潰瘍性大腸炎関連 low grade dysplasia (渡辺憲治, 佐藤寿行, 上小鶴孝二. 全大腸 NBI 観察による潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡. Gastroenterol Endosc 62:2972-2979, 2020 より引用)

化管腫瘍診療ガイドラインが発刊され、私も作成委員、用語委員長として参画させて頂きました。そこで鋸歯状病変に合わせて、「dysplasia には上皮内癌が含まれる」との定義の変更がございましたので御留意下さい。

潰瘍性大腸炎サーベイランス内視鏡は、単に内視鏡検査が上手なら高精度な検査が施行できる訳ではなく、日頃の内科治療で内視鏡的寛解を治療目標とし、便中カルプロテクチンなどのバイオマーカーによる客観的なモニタリングとその結果に基づく治療の最適化をくり返しながらか高度な寛解状態を長期に保つことが、内視鏡的な腫瘍性病変の視認性を向上させ、発癌リスクを低減させることに寄与します。つまり、日常の潰瘍性大腸炎診療のなかで内視鏡的寛解を確認する際にサーベイランス内視鏡も一緒に行うことが望ましいです。

潰瘍性大腸炎関連腫瘍の特徴は多様性で、内視鏡による質的診断や内視鏡治療の適応など課題は沢山残されており、dysplasia の AI による診断は AI による補助診断にとって最も困難な分野の一つとっております。信頼できる臨床病理医の減少も深刻な課題ですが、高精度な内視鏡検査を誇る本邦から新たな知見を発信して参りたいと思っております。

家族性膵癌家系に対するサーベイランスの重要性

Importance of Surveillance for Familial Pancreatic Cancer



蘆田 玲子
和歌山県立医科大学内科学第2講座 准教授
Reiko Ashida

膵癌は進行度によって予後が極めて不良であり、早期診断が予後改善の鍵を握る疾患である。膵癌のリスク因子の中で、特に家族歴が注目されている。家族性膵癌は膵癌全体の 5~10% を占め、第一度近親者に複数の膵癌患者がいる家系では、発症リスクが著しく高いことが示されている¹⁾。本邦においても、家族性膵癌に関する登録制度や研究が進展しており、その意義が広く認識されるようになってきた。

2014 年に日本膵臓学会は「日本膵臓学会家族性膵癌登録制度 (JFPCR)」を設立した。この制度では、家族性膵癌家系や膵嚢胞性腫瘍などの膵病変患者の近親

者を対象に、データの収集と追跡調査を行っている。この制度により、膵癌の発症メカニズムの解明や早期診断法の開発が期待されている。2024 年 6 月時点で、176 家系、1207 例が登録されており、これらのデータは匿名化されて京都大学で一元管理されている。

膵癌高危険群に対するサーベイランスとして、超音波内視鏡 (EUS) や MRI を用いた定期検査が推奨されている²⁾。これらの方法は、膵嚢胞や初期の慢性膵炎といった膵病変を高精度で検出することが可能であり、膵癌の早期発見に寄与している³⁾。一方で、このようなスクリーニングが生存率向上にどの程度寄与

するかについては、引き続き検証が必要である。

家族性膵癌の早期診断の有用性を検証するため、2020年6月に「Diamond study」と呼ばれる多施設前向き研究が開始された。本研究は、膵癌の早期診断法の確立と、切除可能な膵癌患者の割合増加を目指している。また、遺伝子解析やバイオマーカー開発といった新たな診断ツールの研究も進められており、家族性膵癌登録制度はこれらの研究の基盤として重要な役割を果たしている。

膵癌は依然として難治性が高い疾患であるが、家族性膵癌登録制度を通じた研究や診断技術の向上が、将来的な予後改善につながることを期待されている。日本がん予防学会の会員にも、この取り組みに関心を寄せていただきたいと考えている。

1) Klein AP, Brune KA, Petersen GM, et al.

Prospective risk of pancreatic cancer in familial pancreatic cancer kindreds. *Cancer Res* 2004;64:2634-8.

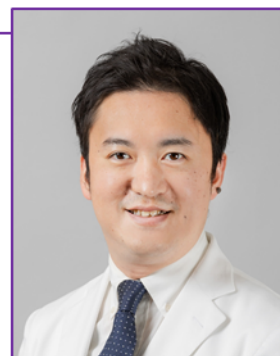
2) Goggins M, Overbeek KA, Brand R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* 2020;69:7-17.

3) Ashida R, Ioka T, Takada R, Fukutake N, Ikezawa K, Ohkawa K, et al. New Screening System Using Forward-Viewing Radial Endoscopic Ultrasound and Magnetic Resonance Imaging for High-Risk Individuals With Familial History of Pancreatic Cancer. *Front Med (Lausanne)* 2022;9:928182.

進行固形がんのデータベース・・・ “攻め”の利用で疾患の治療に役立てる！

A national database for advanced solid tumors:
An initiative for proactive disease prevention
in the future!

高濱 隆幸
近畿大学医学部内科学講座腫瘍内科部門 医学部講師
Takayuki Takahama



近畿大学では、早くから進行固形がんの患者さんから貴重な検体やデータを頂戴し、遺伝子解析を行うことで癌の原因遺伝子を確認し、治療に役立てる取り組みを行ってきた。2019年になってから、保険診療で遺伝子パネル検査と呼ばれる数百の遺伝子を網羅的に解析することが出来るようになり、遺伝子解析は既に研究から一般診療のフェーズに入った。しかし、測定したデータを個人だけのものにしておくのはもったいない。日本ではC-CAT(がんゲノム情報管理センター)にデータを集約化し、将来の研究に役立てることを目標に匿名化された情報を二次利用出来る仕組みを作った。この度、ついに我々の研究室からこのC-CATデータベースを利用したバイオマーカー研究の結果を論文報告することが出来た。原稿執筆時点ではまだAcceptの状態、詳細が開示出来ず恐縮であるが、あるバイオマーカーが免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子になる可能性を示した研究である。現在、

C-CATには、6万件を超える進行固形がん患者の治療データや遺伝子解析のデータが保管されている。データベースの中には欠損データも多く、利用時には注意も必要であるが、これだけ大規模なデータベースを利用しない手はない。これまでデータを本当に収集してだけで、「労多くして功少なし」というデータベースもたくさん見てきたが、これからは攻めの姿勢で積極的に利用法を考えなくては行けないと痛感した。現在は国の施策で、遺伝子パネル検査から「全ゲノム解析」へ研究の興味関心は移りつつある。Hotspotを中心としたパネル検査から全ゲノム解析へ変わることで、病気の素因などを事前に分かる人が増え、予防医療に繋げられるのではないかと期待されている。同時に、それを支える人材は足りず、ノウハウもこれから確立せねばなるまい。

近畿大学、大阪公立大学、神戸大学、関西医科大学、兵庫医科大学の5大学で構成される「阪神5大学サス

テナブルがん人材養成プラン」は、文部科学省の「次世代のがんプロフェッショナル養成プラン」事業に採択され、若い「がんプロ」人材の養成を行っている。

筆者は当拠点の事務局長として、がんの治療から予防までカバーする、検査の発展やそれを支える人材育成を陰ながら支えていきたい。

胸部X線写真診断のAI診断補助が切り拓く 肺がん早期発見の新時代

The New Era of Early Lung Cancer Detection Pioneered by AI-Assisted Diagnosis of Chest X-rays

植田 大樹
大阪公立大学大学院医学研究科人工知能学 准教授
Daiju Ueda



近年、人工知能（AI）技術の医療分野への応用が急速に進んでいます。特に画像診断の分野では、AIによる支援システムの開発が活発に行われており、その中でも肺がんの早期発見に向けた取り組みが注目を集めています。

私たちの研究チームは、胸部X線写真を用いた肺がん検出のためのAIモデルの開発と臨床検証を行ってきました。胸部X線撮影は、最も基本的かつ一般的な画像検査の一つですが、読影時の見落としが課題となっていました。そこで、深層学習とセグメンテーション法を組み合わせた新しいアプローチにより、高精度な肺がん検出モデルの構築に成功しました¹⁾。

このモデルは、独立したテストデータセットにおいて、画像あたりの平均偽陽性指摘数（mFPI）0.13という低値で、0.73という高い感度を示しました。特筆すべきは、このモデルが肺尖部や肺門部、胸壁、心臓、横隔膜下スペースなど、従来の読影で見落としやすかった「ブラインドスポット」においても、一定の検出能力を発揮したことです¹⁾。

さらに、このAIモデルを実際の臨床現場で活用するため、多施設・多ベンダーの胸部X線写真を用いた検証研究も実施しました。この研究では、経験レベルの異なる18人の医師（一般医9人、放射線科医9人）による読影パフォーマンスを評価しました。結果として、AIによるコンピュータ支援検出（CAD）システムの使用により、特に一般医の読影能力が向上することが明らかになりました²⁾。

具体的には、一般医の感度が0.47から0.60に、特異度が0.96から0.97に向上し、総合的な正確度も0.87から0.90に改善しました。放射線科医において

も同様の傾向が見られ、感度が0.51から0.60に向上しました²⁾。

これらの研究成果は、AIが医師の診断能力を補完し、肺がんの早期発見率を高める可能性を示しています。特に、初回評価時に見落としやすい領域をAIが指摘することで、より確実な診断が期待できます。

私たちの開発したAIモデルは、すでに医薬品医療機器総合機構（PMDA）からプログラム医療機器として承認（承認番号：30200BZX00269000）を取得しており、実臨床での活用に向けて大きく前進しています。

今後は、さらなる精度向上と適用範囲の拡大を目指すとともに、AIと医師の協調によるがん診断の新たなパラダイムの確立に向けて研究を進めてまいります。AI技術の進化が、がんの早期発見・早期治療に貢献し、ひいては国民の健康寿命の延伸につながることを期待しています。

引用文献：

- 1) Shimazaki A, Ueda D, Choppin A, et al. Deep learning-based algorithm for lung cancer detection on chest radiographs using the segmentation method. *Scientific Reports*. 2022;12(1):727.
- 2) Ueda D, Yamamoto A, Shimazaki A, et al. Artificial intelligence-supported lung cancer detection by multi-institutional readers with multi-vendor chest radiographs: a retrospective clinical validation study. *BMC Cancer*. 2021;21:1-8.

アスベストおよびタルクと卵巣がん

Asbestos/Talc and Ovarian Cancer



本岡 大社

名古屋大学大学院医学系研究科生体反応病理学 助教
Yashiro Motooka

この度は第31回日本がん予防学会において若手研究者優秀演題賞に選出いただき大変ありがとうございました。歴史ある本学会から評価していただき大変嬉しく存じます。私は環境物質による卵巣発がんについて検討しております。

卵巣がんは世界で毎年約30万人が診断され、約20万人が死亡している疾患です。初期の症状に乏しく、効果的な検診法もないため、診断時には根治困難な進行がんとして診断されることが多い腫瘍です。卵巣がんによる死亡を減らすためには一次予防と二次予防の観点が必要となります。

卵巣がんのリスク因子として、排卵回数が多いことやBRCA1/2の変異などの内因性因子がよく強調されますが、アスベスト曝露やタルクの外陰部への使用も疫学調査から危険因子とされ、IARCの発がん性物質の分類でもそれぞれGroup1とGroup2Aに分類されています。しかし、それぞれの物質の卵巣発がんは動物モデルで実証されておらず、機序も十分明らかになっていませんでした。

そこで私たちはラットおよびマウスを用い卵巣・卵管への曝露モデルを作成し、アスベストまたはタルクの曝露による発がん実験を行ったところ、アスベストまたはタルクの曝露のそれぞれで、ラット・マウスのいずれにも約10-30%前後の頻度で卵巣がんの形成が認められました。またこの機序として、アスベストもタルクも鉄含有タンパク質を吸着しつつ曝露細胞の内部に侵入することで細胞内への鉄の異常な送達を担い、細胞内の触媒性二価鉄を増加させ、Fenton反応($\text{Fe}^{2+} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{3+} + \cdot\text{OH} + \text{OH}^-$)による活性酸素種の産生を亢進させることで、DNA傷害・ゲノム障害を惹起している可能性を見出しました。今回の発見の要

点は、「タンパク質の吸着性」と脂質二重膜の貫通性を有する微粒子は細胞内代謝を破壊する」と考えております。

現在は、発がん予防の介入ポイントとして、イニシエーションとプロモーションへの免疫細胞の関与に注目しつつ検討しております。また、アスベストとタルク以外にも、カーボンナノチューブなどのナノ材料や、PM2.5やマイクロプラスチックなどの廃棄粒子についても発がん性の評価を行い、微粒子の発がん性に最も影響する因子を明らかにし、安全な微粒子の運用に貢献したいと考えております。

今後がん予防・がん撲滅のため努力いたしますので、本学会の先生方からのご指導ご鞭撻の程どうぞよろしくおねがいします。



日本がん予防学会奨励賞（基礎）の 受賞に寄せて

Received the Encouragement Award from the
Japanese Society for Cancer Prevention



内木 綾

名古屋市立大学大学院医学研究科実験病態病理学 准教授

Aya Naiki-Ito

このたび、日本がん予防学会奨励賞を受賞させていただき、誠にありがとうございます。このような素晴らしい賞をいただき、大変光栄に存じます。

私は、がんに苦しむ患者を一人でも減らしたいという思いから、治療にとどまらず「予防」の視点でがんに取り組むことの重要性を強く感じ、基礎研究に邁進してまいりました。特に、モデル動物を用いた発がんメカニズムの解明と、その知見に基づくがん予防法の探求に力を注いでいます。私がこれまでの研究において大切にしてきたのは、病理専門医としての経験を活かし、モデル動物の細胞や組織の微細な形態変化を正確に捉える能力です。日々、がんの病理診断に従事している中で培った観察力と知識を基に、モデル動物の病変を細やかに評価し、その結果をヒトのがん予防に応用することを目指してきました。この臨床と基礎研究の融合が、私の研究の大きな強みであると考えております。

私の研究では、食品成分のがん予防効果に焦点を当て、特にフラボノイドの一種であるルテオリンに注目してきました。ルテオリンは強力な抗酸化作用を持ち、シソ科の植物（エゴマなど）に多く含まれています。岐阜県本巣市（旧根尾村）に暮らす祖父母の家で親しんだエゴマへの思い出もあり、研究への動機にもつながっています。

研究の結果、ルテオリンが酸化ストレスを抑制し、肝においては非アルコール性脂肪肝炎（NASH）や肝発がんに対する予防効果があることを動物モデルで実証しました。また、前立腺においては、発がんだけでなくホルモン治療に耐性を示す去勢抵抗性前立腺癌（CRPC）の発症にも酸化ストレスが深く関与することを解明し、ルテオリンの投与が発がんや CRPC の発症を抑制する可能性を示しました。さらに、ルテオリン

が誘導するマイクロ RNA が CRPC に関わる特定のタンパク質の発現を抑えることで、がんの進行を防ぐ新しいメカニズムも発見しています。こうした成果は、動物研究からヒトへの応用を目指す橋渡し研究の重要な一歩であり、現在は前立腺癌の臨床研究に発展しております。

これらの研究は、日々ともに励んできた研究グループの努力と、多くの共同研究者や学会関連の先生方からのご助言に支えられて達成されたものです。この場をお借りして、深く感謝申し上げます。

この受賞を励みに、今後も一層努力し、がん予防研究の発展に貢献できるよう精進してまいります。引き続きご指導ご鞭撻のほど、何卒よろしくお願い申し上げます。改めて、このような栄誉ある賞をいただきましたことに心から感謝申し上げます、受賞の寄稿とさせていただきます。



第31回日本がん予防学会総会（日本がん予防学会学術大会2024徳島）を終えて

Hosting the Cancer Prevention Scientific Meeting in Tokushima 2024



高山 哲治
徳島大学大学院医歯薬学研究部消化器内科学 教授
Tetsuji Takayama

令和6年9月6日（金）～7日（土）の2日間、徳島県医師会館にて第31回日本がん予防学会総会（日本がん予防学会学術大会2024徳島）を開催させていただきました。これまで、本学会は日本がん疫学・分子疫学研究会と合同開催されることが多かったのですが、今回は日本がん予防学会の単独開催となりました。そのため、どれくらいの先生方に来ていただけるのか不安でしたが、80名近くの方にご参加いただき、盛会裏のうちに閉会しました。関係各位の多大なるお力添えに厚く御礼を申し上げます。

1日目は、シンポジウム1「リキッドバイオプシーによるがんの早期診断と予防～検診方法(2次予防)は変わるのか?～」において、3名の先生方にリキッドバイオプシーの最新データをご発表いただきました。リキッドバイオプシーを用いたがん遺伝子パネル検査が実用化されましたので、もう少しで予防にも応用されるものと期待しています。

1日目午後からは、一般口演8演題とポスターセッション13演題が発表されました。多様な臓器にわたる幅広いがん予防研究が報告され、活発に討論が行われました。一般口演から選出される若手研究者優秀演題賞は、本岡大社先生（名古屋大学大学院 生体反応病理学）に授与されました。

1日目午後には、シンポジウム2「高発がんリスク症例(遺伝性を含む)に対するがん予防」が行われ、5名の著名な先生方により、家族性大腸腺腫症における発がん予防、がんワクチンによる肝細胞がん予防、遺伝性乳がん卵巣がん症候群のがん予防対策、等々最新の研究成果が報告されました。

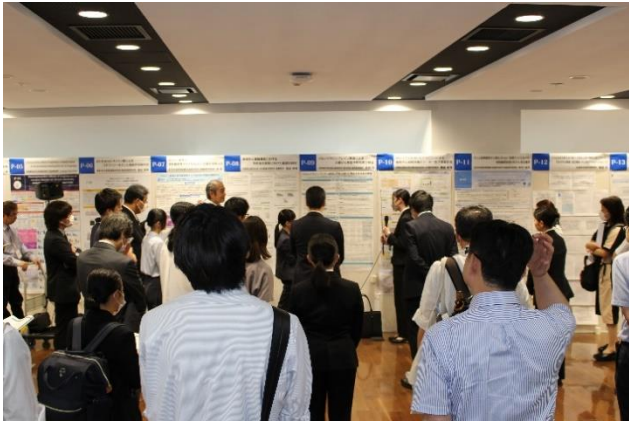
2日目は、シンポジウム3「HPVによる発がんワクチンによるがん予防」が行われ、本邦におけるHPVの専門家3名により研究成果が発表されました。本邦では、HPVに対するワクチン接種が停滞しており、子宮頸がんの罹患率が再上昇していることが指摘されました。

特別講演は、中釜 斉先生(国立がん研究センター理事長)に「がん予防対策の課題と展望～マクロとミクロの視点から～」というタイトルでご講演をいただきました。がん予防の歴史や先生ご自身が行ってこられた研究、国立がん研究センターの取り組みを含めて我が国・諸外国のがん予防の現状を解説いただき、今後のあるべき方向性を示していただきました。

さらに、特別セミナーでは「運動腫瘍学とは何か?～未来を拓く Exercise Oncology～」と題し、高野利実先生(がん研究会有明病院)に新しい概念である運動腫瘍学について解説いただきました。2日目のシンポジウム3と特別セミナーは、中国・四国広域がんプロ養成コンソーシアム共催セッションとして開催し、徳島県を中心に多くのがんプロ学生にも参加していただきました。

今後ますます「がん予防学」が発展し、人々のために実用化されることを期待しております。





ポスターセッションでは活発に討論が行われました



中益 斉先生(国立がん研究センター理事長)に特別講演を行っていただきました

〈編集後記〉

The Editor's postscript

巻頭の「私のがん予防」では、新たに大阪公立大学大学院医学研究科分子病理学の教授にご就任された鈴木周五先生が、化学発がん研究を基盤とした化学予防剤の開発について語られています。鈴木教授の研究が、がん予防における新たな可能性を切り拓くことを期待しております。

また、本号では、細菌叢解析、がん遺伝子パネル検査、AI を活用した肺がん画像診断技術など、いずれもビッグデータ解析を駆使して進められる最先端の取り組みを紹介しました。さらに、家族性膵癌、潰瘍性大腸炎関連腫瘍、ピロリ菌除菌後胃癌といった、現在

臨床上で注目される重要な課題について、それぞれの分野でご活躍されている先生方に執筆いただいております。

本号の内容が、がん予防に携わる皆様の活動における新たな示唆や発展の一助となれば幸いです。

大阪公立大学大学院医学研究科
先端予防医療学 教授
渡邊俊雄
Toshio Watanabe

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)

栗木 清典 郡山 千早 高山 哲治

内木 綾 松田 尚久 宮本 真吾

※渡邊 俊雄 (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/>