

NEWS LETTER

No.119

2025 August

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

CONTENTS

- 01 私のがん予防法
(伊藤 ゆり)
- 02 日本から HTLV-1 への不安がなくなる日
(石塚 賢治)
- 03 肝細胞癌における PKR の多面的役割と
新たな治療標的としての可能性
(日浅 陽一・渡辺 崇夫)
- 04 ありふれたウイルス、
Epstein-Barr ウイルス
——がん発症の鍵を握る謎に迫る
(木村 宏)
- 05 HPV 関連がんとその予防
(上田 豊)
- 06 我が国のピロリ菌感染率の変化と
胃がんの将来予測
(川合 紗世)
- 07 編集後記
(郡山 千早)

私のがん予防法

My cancer prevention policy

伊藤 ゆり

大阪医科薬科大学 医学部 医療統計学研究室
特別職務担当教員 (教授)

Yuri Ito



私はがん対策における予防・検診・医療・共生における進捗評価や地域格差、社会経済指標による格差について研究しています。がん予防として心がけていることは、第一に、たばこを吸わないということです。実は、20代後半に1日5本程度喫煙していました。しかし、当時、研究室で交流のあった大島明先生から、Sir Richard Dollの英国医師コホート研究の50年追跡調査から得られた「喫煙していても30代までに禁煙すれば、非喫煙者と同等の死亡リスクとなる」という論文を紹介され、「今から喫煙すれば間に合う」と思い、禁煙に踏み切りました。禁煙後には、飲食店における受動喫煙対策の活動「ケムラン」を開始しました。

第二に、心がけているのは身体活動の促進です。私は子どものころから運動が大嫌いでした。そんな私が40台に差し掛かったころ始めたのが、マラソンです。祖父江友孝先生が、よく出張先で走っておられ、ストレスなくお仕事されているのをみて、漠然と「走ることはストレスにいいのかも」と思い、走ることにあこがれを持ちました。本格的にマラソンに挑戦し始めたのは2017年、当時、勤務していた大阪国際がんセンターで、がん患者さんとスタッフが一緒に走り、大阪マラソンへの出場を目指すという取り組みがありました。化学療法中に日々自宅で筋トレをしている方、再発治療中にも医師の許可を得て仲間との大会出場を目指す方など、がんサバイバーの方と、多職種スタッフで構成されるチームでした。大阪

マラソンという一つの目標に向かって、毎週木曜の晩に大阪城公園を一緒に走りました。今では年に数回マラソン大会に出場するくらい走ることが好きになりました。

第三に、科学的に根拠が証明され、推奨されているがん検診を受診することです。私は中山富雄先生の下で、がん検診の研究にも取り組んでおりましたので、がん検診の有効性評価について学びました。厚生労働省が推奨していないがん検診が自治体でも職域でも実施されている中、推奨されている検診の受診率が依然として低いままであることに課題を感じます。

最後に、これから心がけないといけないと思っているがん予防は「お酒を減らすこと」です。つい先日、国立がん研究センターの日本人のがん予防法がアップデートされ、これまで「節酒する」だったのが「お

酒は控える」という飲酒をしないことがベストというメッセージに代わりました。私はがんサバイバーの方が集える場である梅田堂山のバー・カラクリ Lab で、月に一度、YuRy's Bar として間借り店長をしています。お酒好きだったが辞めたサバイバーさんも来られるので、「ノンアルコールカクテル（モクテル）」の開発に目覚めました。私自身もお酒を減らし、いつか辞める日も来るので、満足度の高いノンアルドリンクを研究していきたいと思います。

今後も、日々、楽しくご機嫌で過ごせる（私自身にとっての Well-being の定義）ように、また、がん予防に加え、がんになっても Well-being でいられる社会を目指した研究・活動に取り組んでいきたいと思います。

日本からHTLV-1への不安がなくなる日

A future day in Japan, free from fear by HTLV-1

石塚 賢治
血液・膠原病内科学 教授
鹿児島大学病院 病院長
Kenji Ishitsuka



人にがんを起こすウイルスのひとつ、成人 T 細胞白血病ウイルス I 型 (HTLV-1) は日本人、特に鹿児島、長崎などの西南日本に住む人々を長く翻弄してきた。このウイルスは感染者の約 5 % に成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL)、約 0.3 % に HTLV-1 関連脊髄症／熱帯性痙性麻痺 (HAM/TSP) を起こす。感染経路は母乳、性交渉、輸血であるが、1986 年にスクリーニングが開始され、輸血による感染は起こらなくなった。

HTLV-1 感染者は生年を追うにつれ急速に減少している。1920 年代と 1960 年代に生まれた集団の HTLV-1 感染割合を鹿児島県や長崎県で比べると、それぞれ 15～20% と 5～8% である。これは授乳期間の短縮（1 年以上授乳する割合は 1920 年代は 7 割であったが、1960 年代には 2 割になっているらしい）と人工乳の導入などライフスタイルの変化によるものと考えられる。さらに長崎では 1987 年から、鹿児島ではそれに少し遅れて、妊婦に HTLV-1 抗体検査を行い、陽性の場合には断乳や短期授乳を勧めてきた。その結果、両県では 2000 年以降生まれの感染者は 1 % 以下になっている。

最近 ATL と診断された患者さんへの説明の際に、「若いころ妊娠した時になんかのウイルスがいると言われて子どもに母乳をあげませんでした。」とか、献血時に HTLV-1 陽性を指摘され受診された方への説明時に子どもさんへの感染のことに話題を移すと、「お乳をやらないように言われて、お乳をあげなかった。最近娘がお産をしたが HTLV-1 は陰性でした。」というような話を耳にするようになった。通常授乳であっても母子感染が必ず成立してしまうわけではないが、長崎や鹿児島で産婦人科や小児科の先生方が地道に行っていた母子感染対策が実を結び、次世代への感染防止に貢献していることはなんと素晴らしいことだろうかとその偉業に感銘する。

22 世紀の日本では HTLV-1 感染者は極めて少数となり、ATL 発症者を見ることはほとんどなくなることを期待している。最終的にはこのレトロウイルスを撲滅することも夢ではない。2011 年から全国で行われるようになった母子感染対策を今後も緩めることなく正しく実施し続けることがその実現のために必要な最

低条件である。感染者が少なくなるほど感染者の心理的負担は大きくなり、差別や偏見が生まれるリスクは高まってくるかもしれない。また陽性割合が極めて低くなると医療経済の観点から検査を継続する意義が議論される時代が来てしまうかもしれない。今後いろ

いろな問題に直面する可能性はあるが、それを含めこれは日本で進行中の壮大な社会実験と言っても過言ではない。私たちの世代にはそれを見届けることはできないが、このプロジェクトの成功を願っている。

肝細胞癌におけるPKRの多面的役割と新たな治療標的としての可能性

The multifaceted role of PKR in hepatocellular carcinoma and its potential as a novel therapeutic target



日浅 陽一
愛媛大学大学院医学系研究科
消化器・内分泌・代謝内科学
教授
Yoichi Hiasa



渡辺 崇夫
愛媛大学大学院医学系研究科
消化器・内分泌・代謝内科学
助教（特任講師）
Takao Watanabe

Protein kinase R (PKR)はHCVの複製でみられる2本鎖RNAやインターフェロンにより誘導される宿主蛋白で、RNAの蛋白翻訳に関わるeIF2- α をリン酸化させることで、RNAウイルスの蛋白合成を阻害して、HCVなどに対して抗ウイルス作用をもつ宿主蛋白として報告されました。我々は、そのPKRが肝細胞癌において非癌部の肝組織に比べて高発現していることを同定しました¹⁾。さらに、肝細胞癌で高発現するPKRの癌の進展における役割・分子生物学的な機序を明らかにするため研究を行っています。我々はまず、古典的なPKRの作用からHCV関連肝細胞癌に注目し、PKRがMAPKシグナルを介したc-Fosおよびc-Junの活性化による腫瘍増殖促進作用を持つことを明らかにしました²⁾。一方、我々の施設の症例においても、また公的にアクセス可能なデータベース（Kaplan-Meier plotter）においても肝細胞癌組織のPKR高発現症例は、有意に予後不良であったことから、HCV以外のetiologyによる肝細胞癌においても未知の機序で癌促進的に作用する可能性が高いと考えました。実際、ヌードマウスへ肝癌細胞株Huh7を皮下移植する実験系においてPKR阻害剤（imidazolo-oxindole）の投与は、腫瘍の増殖を著明に抑制するとともに、増殖因子

の発現抑制により血管新生を抑制する機序も有していました³⁾。我々はさらに、PKRによる未知の癌促進機序を明らかにするためHuh7細胞にPKR阻害剤を加えることで変化するタンパク質を質量分析の手法で網羅的に解析しました。それにより同定された分子にHexokinase-2 (HK2), Annexin A6 (ANXA6)など細胞内の代謝経路、代謝異常に関与する分子が複数含まれていたことから癌細胞における代謝に注目し解析を進めました。その結果、PKR阻害剤は、肝癌細胞において糖代謝のみならず、TCAサイクルなど複数の代謝経路を低下させる可能性を見出しました。さらに、それらの変化がミトコンドリア機能の変化を介していることを示唆する実験結果を得ており、現在解析を進めています。また、PKRと直接的に作用する蛋白質を同定するためにIP-MS解析を行い、PKRのリン酸化依存的な結合蛋白質として4.1Rを同定しました。興味深いことに、PKRは4.1Rへの直接的な結合により、足場非依存性増殖能を促進させており、前述のMAPKを介した足場依存性の増殖促進と異なる機序であることを明らかにしました⁴⁾。

このように、PKRは肝細胞癌に対して多面的な機能を有すると考えられ、MASH関連肝癌を含むさまざまな

病態において、代謝制御など新たな視点からの治療標的としての可能性を秘めています。今後も、革新的な治療法の開発を目指し、研究を継続してまいります。

<文献>

1. Hiasa Y, Kamegaya Y, Chung RT, et al. *Am J Gastroenterol.* 98:2528-34, 2003.

2. Watanabe T, Hiasa Y, Onji M, et al. *PLoS One.* 2;8(7):e67750, 2013.
3. Watanabe T, Ninomiya H, Hiasa Y, et al. *Sci Rep.* 20;10(1):5133, 2020.
4. Okujima Y, Watanabe T, Hiasa Y, et al. *Sci Rep.* 13;14(1):27768, 2024.

ありふれたウイルス、Epstein-Barrウイルス —がん発症の鍵を握る謎に迫る

The enigma of cancer development by the common virus Epstein-Barr Virus

木村 宏
名古屋大学大学院医学系研究科 微生物免疫学講座ウイルス学分野 教授
Hiroshi Kimura



ヒトにがんを引き起こすウイルスはこれまでに7種類知られています。そのひとつが、Epstein-Barr ウィルス (EBV) です。EBV は全がんの約 1%に関与するとされており、バーキットリンパ腫、移植後リンパ増殖症、節外性 NK/T 細胞リンパ腫、慢性活動性 EB ウィルス病などの血液疾患に加え、上咽頭がんや一部の胃がんなどの上皮系腫瘍との関連も知られています。一方で、EBV は成人の 9 割以上が保有している、ごくありふれたウイルスでもあります。では、なぜごく一部の人が、このウイルスによってがんを発症するのか—この問いは長らく未解明のままでした。

私たちはこの疑問に対し、ウイルスの遺伝子レベルからアプローチしてきました。これまで、EBV 関連のリンパ腫において、ウイルスゲノムに高頻度で「欠損」が生じていること、さらにそれらの欠損ががん化の促進に関与している可能性があることを報告してきました。そこで今回、私たちは世界中から収集した合計 990 株の EBV について、網羅的な遺伝子解析を行い、以下のような重要な知見を得ました。

まず、EBV ゲノムの欠損は、節外性 NK/T 細胞リンパ腫や EBV 陽性びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫など血液系のがんでは頻繁に見られた一方で、上咽頭がんや胃がんなどの上皮系腫瘍ではほとんど見られません。さらに、EBV にはタイプ 1 とタイプ 2 という 2 つの系統がありますが、腫瘍の種類によってその比

率が異なることも明らかになりました。特に胃がんにおいては、タイプ 1 がほぼ 100%を占めていました。これらのことは、EBV が関与するがんの種類、特に感染細胞の性質によって発がん機構が異なる可能性を示唆しています。

さらに、新たに EBNA3B というウイルス遺伝子に注目したところ、この遺伝子が欠損あるいは点突然変異によって不活化されている症例を多数発見しました。EBNA3B は本来、がん抑制的に機能するとされており、その機能の喪失が腫瘍の進展を促すことを、実験的に確認することができました。

これらの成果は、EBV 関連がんの予防や治療法の開発に貢献しうる、極めて重要な知見です。今後も、「ありふれたウイルスがなぜ一部のみにだけがんを引き起こすのか」という根本的な問いに、私たちは挑み続けていきます。

文献

- 1) Okuno Y, et al. Defective Epstein-Barr virus (EBV) in chronic active EBV infection and EBV-related hematological malignancy. *Nat Microbiol.* 2019 Mar;4(3):404-413.
- 2) Khine HT, et al. Association of Epstein-Barr viral genomic alterations to human pathologies. *Blood.* 2025 Jun 26:blood.2024028055.

HPV関連がんとその予防

Prevention of HPV-related cancers



上田 豊
大阪大学大学院医学系研究科 産科学婦人科学 講師
Yutaka Ueda

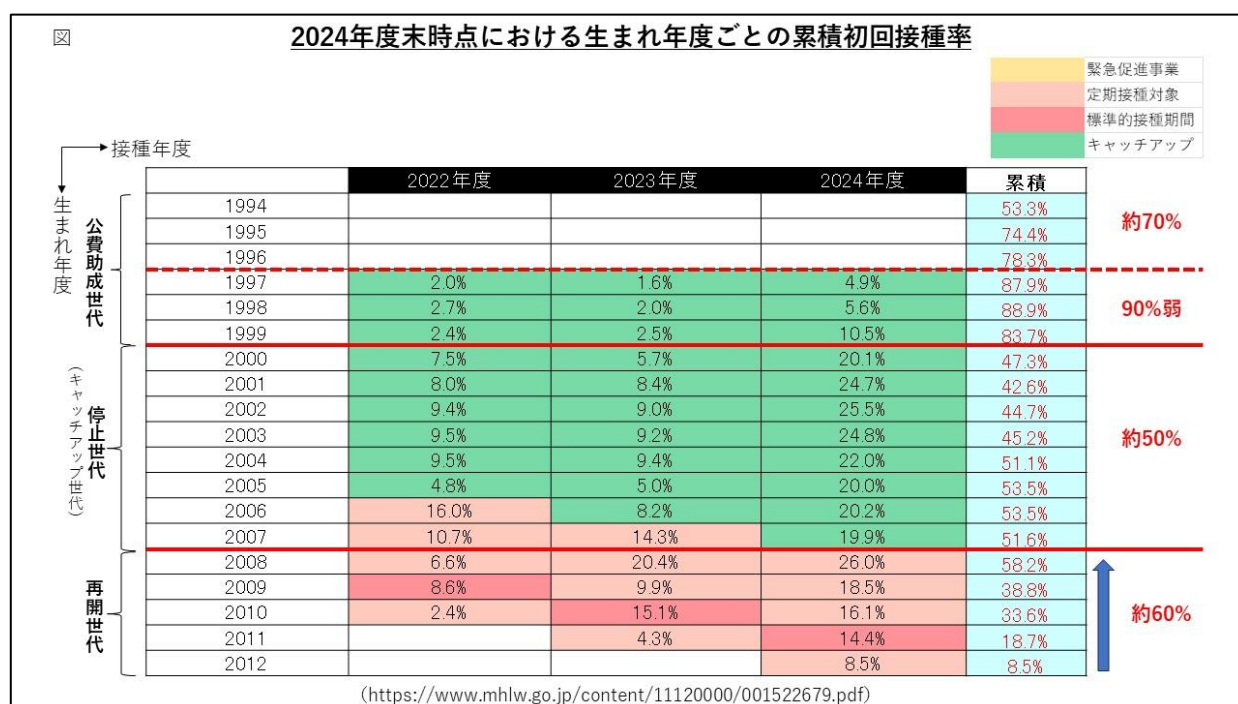
HPV 感染によって起こるがんとしては子宮頸がんがよく知られている。減少傾向であった子宮頸がんの年齢調整罹患率が 2000 年ころから上昇に転じており、特に 20 代・30 代の患者が増加していることが、大阪府がん登録データの解析から明らかになっている。子宮頸がんへの対策として、子宮頸がん検診に HPV 検査が導入されることが決まっているが、頸がんを減少させる効果は必ずしも大きくはなく、その成否は HPV 陽性・細胞診正常の人たちを自治体で如何に厳密にフォローできるかにかかっている。被験者にとっては検診間隔を伸ばせるメリットは大きい。

一方、HPV ワクチンは 8~9 割の子宮頸がん減少効果が期待され、海外ではすでに若年層で子宮頸がんの罹患率が著明に減少していることが報告されている。本邦では 9 年近くに渡って積極的勧奨が差し控えられて停止状態となっていたが、2022 年度から積極的勧奨が再開され、対象年齢を越えた女性に対するキャッチアップ接種も開始されている。キャッチアップ接種は対

象者の 4~5 割程度が接種し（図）、一定の普及は図れているものの、本邦での接種年齢や性活動性の下での有効性は不明であり、キャッチアップ接種者に対する検診受診勧奨は強化していく必要がある。また、標準的対象である中学 1 年生での接種率は依然として低いままであり、今後は定期接種の勧奨に注力していかなければならない。

他にも、中咽頭がんの多くは HPV 感染が原因で発生し、本邦でも男性を中心に増加してきている。中咽頭がんには検診も存在しないため、HPV ワクチンによる予防に大きな期待がかかる。しかし現時点では男子は自費接種であり、接種は進んでいない。厚労省では男子接種の費用対効果分析などが行われているが、継続審議となっており、今後の議論の推移に注目が集まる。

がんをワクチンで予防できる利益は極めて大きいものと考えられ、本邦でも理解を広めていく必要がある。HPV ワクチンの接種率を高めることで、HPV 関連がんの排除 (elimination) を実現したいものである。



我が国のピロリ菌感染率の変化と 胃がんの将来予測

Declining *H. pylori* prevalence and the future of gastric cancer in Japan

川合 紗世

愛知医科大学医学部 公衆衛生学講座 講師
Sayo Kawai



日本における胃がんの主な原因はピロリ菌の持続感染であり、現感染率の低下に伴って胃がん年齢調整罹患率は着実に減少している。日本人のピロリ菌感染率は生年によって大きく異なり、若年層ほど感染率が低いことがメタ解析¹⁾で推計されている(図1)。胃がんの罹患率は高齢になるほど高く、人口構成の影響で罹患率は長らく増加傾向にあったが、2012年をピークにより減少に転じた。今後も感染率の高い世代の縮小とともに、特別な対策を講じなくとも罹患率は減少していくと見込まれるが、さらなる抑制に向けた取り組みも検討されている。

我々が以前に行ったピロリ菌感染の有無による胃がん長期累積罹患リスクの推計²⁾によれば、感染者の0~85歳までの累積罹患リスクは男性で17.0%、女性で7.7%と高く、非感染者では男性で1.0%、女性で0.5%と極めて低かった。これにより、感染の有無によるリスク層別化の重要性が明らかになった。また、2013年に内視鏡検査で診断された慢性胃炎に対するピロリ菌除菌治療が保険適用となって以降、中高年を中心に毎年数百万人の感染者が除菌治療を受けており、今後は除菌成功者(既感染者)の割合が増加していくと考えられる。日本人を対象とした除菌の有無と胃がん罹患率についてのメタ解析³⁾では、胃がん既往のない既感染者の罹患リスクが現感染者に対して0.34という結果が得られ、除菌治療が胃がん抑制において大きな効果をもつことが示された。

現時点では除菌年齢によるリスク減少効果の差について十分なデータは得られていないが、少しでも早い時期の除菌が望ましいとされており、近年では中高生を対象としたピロリ菌感染検査および除菌治療を実施する自治体も現れている。除菌治療の普及によりピロリ菌感染胃がんは今後も減少していくと予想され、その一方でこれまで稀であったピロリ菌非感染胃がんの割合が相対的に増加し、現行のスクリーニングの盲点にもなり得る。効果的な胃がん検診のあり方や

除菌治療後のフォロー体制など、新たな課題への積極的な対応が今後の鍵となる。

本稿を執筆する機会を頂戴しましたことを、この場をお借りして深く御礼申し上げます。

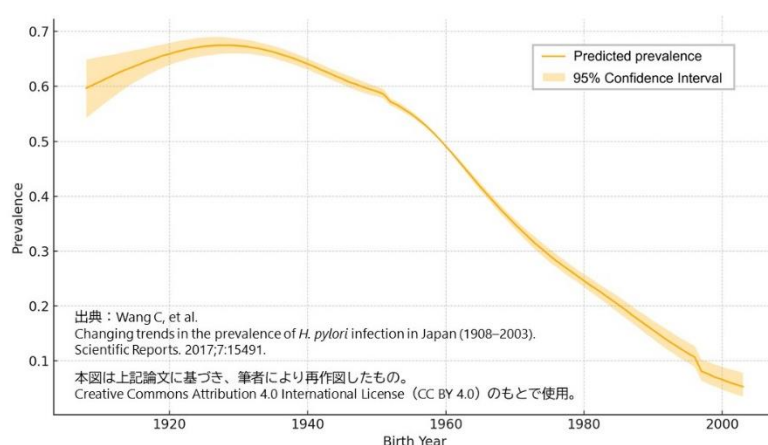


図1. 日本人における1908年から2003年までの出生年別ピロリ菌感染率推計値

文献

- 1) Wang C, Nishiyama T, Kikuchi S, et al. Changing trends in the prevalence of *H. pylori* infection in Japan (1908-2003): a systematic review and meta-regression analysis of 170,752 individuals. *Sci Rep* 2017; 7: 15491.
- 2) Kawai S, Wang C, Lin Y, et al. Lifetime incidence risk for gastric cancer in the *Helicobacter pylori*-infected and uninfected population in Japan: A Monte Carlo simulation study. *Int J Cancer* 2022; 150: 18-27.
- 3) Lin Y, Kawai S, Sasakabe T, et al. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on gastric cancer incidence in the Japanese population: A systematic evidence review. *Jpn J Clin Oncol* 2021; 51: 1158-1170.

〈編集後記〉

The Editor's postscript

「私のがん予防」では、是非、女性のがん研究者の方に語っていただきたいと思い、大阪医科薬科大学の伊藤ゆり先生にお願いしました。ケムランの活動、マラソンやお酒もたしなまれることは存じていましたが、20代よりメンターの先生方など多くの方から影響を受け、実際に実践されていることに感銘を受けました。

また、お気づきのように本号は、がん関連感染症をテーマとして、それぞれの専門分野でご活躍されている先生方にご執筆をお願いいたしました。皆様ご存知のように、約20年前の日本では、がん全体の中で感染症が寄与する割合は2割前後であり、欧米諸国と比

べると高いことが指摘されておりました。一部のがんにおいては、感染症の予防対策が功を奏しております。今回、お忙しい中、基礎研究、疫学から最先端の治療方法まで、それぞれのお立場でご執筆頂きまして、誠にありがとうございました。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。

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

疫学・予防医学 教授

郡山 千早

Chihaya Koriyama

総会のご案内

『第32回日本がん予防学会総会(がん予防学術大会 2025 名古屋)』

- 会 長: 高橋 智(名古屋市立大学大学院医学研究科 実験病態病理学分野)
- 会 期: 2025年9月12日(金)、13日(土)
- 会 場: 名古屋市立大学 桜山キャンパス 病棟・中央診療棟 3階大ホール
(愛知県名古屋市瑞穂区瑞穂町川澄1)
- テーマ: 環境と遺伝の融合で切り拓くがん疫学・予防研究
- 開催形式: 現地開催(第48回日本がん疫学・分子疫学研究会と共催)
- 大会 HP: <https://jacp.info/society/society>
- ※詳細については、大会のホームページをご参照ください。

がん予防学術大会2025名古屋
第32回日本がん予防学会総会
第48回日本がん疫学・分子疫学研究会総会

**環境と遺伝の融合で切り拓く
がん疫学・予防研究**

共催
■第32回日本がん予防学会総会
会 長: 高橋 智 (名古屋市立大学 大学院医学研究科)
■第48回日本がん疫学・分子疫学研究会総会
会 長: 松田 浩一 (東京大学 大学院新領域創成科学研究科)

2025
9/12 FRI. ~ 13 SAT.

会 場
名古屋市立大学
桜山キャンパス
病院大ホール
地下鉄桜通線 桜山駅すぐ

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/>