

# NEWS LETTER

No.15 Mar.  
1998

## Japanese Society For Cancer Prevention

### 日本がん予防研究会

#### がんの研究とがんの解決

小林 博

(財)札幌がんセミナー理事長・北大名誉教授

いままでのがん研究  
——いまいくつかの思いが

10年前に亡くなった私の兄は医学には関係のない実業面の人だったが、いつか私に「お前はずいぶん長い間がん研究をやっているようだが、なにかがんの薬をみつめたとか患者を治したとかいうことはあるのか？」と聞くのである。

私は「自分は病理学の専門で薬学の専門でないから薬をみつめたことはないし、臨床家でもないから患者を1人治したこともない」と答えた。「それでは何をやってたのか？」と聞くので「がんとはどういうものか、どうして出来るのかということを研究してきた。1度はがん細胞の“異物化”(いまの遺伝子療法の原型)という現象をみつめて、がん免疫はこれで解決したと驚喜したこともある。ただがんはなかなかむずかしい」と段々自信のない声になった。

私は謙虚に自らのがん研究をふりかえてみた。がん研究一筋に50年に近く、長くもあり短くもあったが、ともかくがんをなんともなし得なかった無力感に似た気持ちに襲われる。

たとえばわれわれ(少なくとも私)のがん研究が具体的に社会にどのように貢献したのか、がん患者の5年生存率が現在50%以上に達したいまの医学レベルに私共の研究がどのように貢献できたのか、はっきりした説明ができないのである。世のなかの「研究」というのは地味



なものでそんなものだとせばそれまでだし、そんな偉そうなことを言うてはいけなとお叱りをいただくかも知れないが、がんをなんとかしたいと燃えてがん研究をはじめた頃の初心に答えていない自らをもどかしく思うのである。

もう1つなんとなく心配になることがある。たとえばいまのがん研究を今後ともつづけたとして、果たしてがん解決の糸口が見出せるのかという心配である。すでに何10年と多くの人達の英知と情熱をかたむけて報いられなかったものを、これからも同じような努力を繰り返すことでなんとかなると確たる見通しがあるのだろうか？

と言うだけで私の発言が無責任になってはいけなのだが、仮にいまの研究がいつまでもうまくいかないとわかったとき、それでは仕方ないとあきらめてすむことなのか。それではどうしなければならないか、そのためになにか具体的な名案があるのだろうか、と考えても私自身名案はなかなか思い浮かばないのである。

いままでがん分野で人間の幸せに貢献した大きな功績は敢えて言えばペインクリニックと画像診断ではないか？ これらはいずれも「がん研究」以外の研究成

果の恩恵によることが大きかったということもわれわれは謙虚に知らなければいけないと思う。

もし生命現象の解明とか真実の探求という学問的な興味を、ただ「がん研究」という大義名分に名を借りてやるがん研究であれば、それは何をか言わんやである。

がんの研究とは最終的にはとにかく人間への幸せを求めた、がん患者のためのものでなければならぬと思うのだが、ときに何のためのがん研究なのかわからなくなったり、とにかくがん研究の行き先がなかなかみえてこない不安な気持ちを拭えないといってもよいのだろう。

むかし私は母をがんでなくし、また最近も学友を何人もがんでなくしたが、私共はがん患者にほとんど無力だった。人間はいずれは死を迎えるのだからいくら、気張っても仕様がないうこともよく知ってはいるのだが、あまりにも残念なケースが繰り返されている。

また世のなか高齢化が進むとともにがん死の絶対数の増加は今後ともつづくだろう。とすればがんは「治る」けれどますます「増える」という一見矛盾したことになるだろう。いままでのがん研究をふりかえり、またいまの状況を考え、これからの「がん研究」はどのようにしなければならないのか、つい気になってしまふのである。

#### これからのがん研究

——人間に役立てる方向を求めて

「がん」にはがん化の本態を解明するための基礎医学があり、またがん患者の診断・治療のための臨床医学があつて、いわば2本柱が基本である。

# NEWS LETTER

ところがもう1つ「がん」は予防医学の観点からの実学的なアプローチがあって、これを含めた3本柱をまとめて初めて総括的な「がん対策」が成り立つと思う。ところがこの3本柱のことが案外知られていない。

がんの予防医学がなぜ大切かという点、「予防に優る治療はない」という格言もさることながら近年、身近な例で生活習慣病のなかでも心筋梗塞や脳血管障害による死亡が減ってきたが、これは各々の学会の研究成果もあるが、血圧のこと、コレステロールのこと、塩分のことなど身近な情報が人間の生活のなかの関心事となって、これらがわれわれの生活環境のなかに入ってきたからに他ならないのである。

かつての結核も同じことが言える。結核研究もおおいに進んだし、ストレプトマイシンという特効薬も出来たが、結核という病気が実際に減ってきた一番大きな理由は、人間の食べものなど生活環境が豊かになったからではなかっただろうか？

「がん」は同じ生活習慣病のなかでも心臓や脳血管とは違ったむずかしさがあるように思う。もしそうだとすると、こ

れからはがんを公衆衛生 public health のターゲットとする立場の予防医学的研究が非常に大切のように思う。

すくなくともがんの研究者ががん研究に忙殺されるだけでは十分ではないだろうし、またがんの臨床家も日常の診療にただ忙殺されるだけでも十分ではないように思う。がんの研究者も臨床家もみんなが予防の方向への関心が必要のように思う。

それではこれからのがん研究はどのようにしたらよいか、その狙いはどこに求めるべきか、その狙いの1つは次のようなものではないだろうか。

①まずがん化の仕組みの解明と同時にがんの原因になると考えられるリスク要因を判定し、それを環境中からつとめて除去すること。すくなくとも要因を修飾し発がんのリスクを減らすこと。

②次はがんの化学予防である。いくつかが有望な予防薬も見出されつつあるが今後ともそのような研究をすすめる。また予防効果判定のためのがん化過程のバイオマーカーの研究や動物実験を行うこと。

③生体の防禦機構をふくめ、がんになり易い遺伝素因を探知し、また予防や治

療に対する感受性を探知する。またがんのリスクを個人的に確認すること。

以上の3点はすでに日本癌学会の大きなテーマになっているのだが、もう少し目的意識を明確にした研究の進展とその一日も早い臨床応用への努力がのぞまれよう。

④次はがんの予防にかかわる生活様式(喫煙、栄養、感染症ほか)に関する研究をし、また介入実験をすすめること(Behavioral intervention)。これは一見俗っぽくみえるかも知れないが立派ながん研究なのである。

⑤以上のがんの予防にかかわる専門家 health professionals を養成し、研究の推進だけでなく臨床医師、医療関係者、学生、一般人に対する啓発的教育も実践することなどである。

以上のがんの予防医学に関する研究は主に基礎医学に支えられるものが多いが、その狙いは臨床医学の狙いにまったく共通している。

さらにその成果は社会全体をとおして1人1人の人間の幸せに役立つだろう。予防医学としてのがん研究の進展とその成果に期待したいのである。



図1

図1 イギリスのがん病理学のFould博士はがん研究の現状を次のようにたとえた。ロンドン近郊のハイウェイをパトロール中の警官がある夜、ライトの下で探しものをする1人の男をみかけた。なにを探しているのかと尋ねたところが財布を落としたのだという。警官はどこに落としたのかと尋ねたところ、男は暗いほうをさしてあっちだという。警官はそれではどうしてあっちを探さないのかと尋ねると、男はあっちは暗くてみえないだろう、だから明るいところを探しているのだと。Fould博士はわれわれのがん研究もこれに似た状況ではないかというのである。

## がんの解決とは？ ——目標はどこにおくか？

がんの解決への期待が大きい。がんの解決はわが国の国民的課題とっていいし、また文明諸国のグローバルな課題とっていい。

ここで気になるのは「解決」とはなにを意味し、なにを目標に言っているのかということである。多くの人はがんをこの世から無くすることを願って、「がんを撲滅」とか「がんを制圧」という言葉をよく使う。つまりむかしのペスト、コレラの伝染病のようにこの世からがんを抹殺したいという願いをこめている。

がんをこの世から無くしようという意気ごみは大変結構なことである。だが、意気ごみだけでは余り意味がない。大切なことは本当にがんをこの世から無くすることが将来的にも可能なかどうかということ冷静に考えてみなければならない。

私は、がんがこの世から無くなる（撲滅できる）とは到底思えないのである。しかし一方に、奇異に聞こえるかも知れないががんはますますに解決しつつあるとも考えている。

昔を考えてみよう。私共が大学を出てがん研究をはじめた頃はがんは不治の病であり、がん患者のほとんど100%の人が死んでいた、ということは生存率は0%に近かった。がんになって治ったという生存者はむしろ奇跡とまで言われたのである。

ところが、いまはどうだろうか。すべてのがんの半数以上が5年生存可能となった。この40～50年の進歩がいかに大きいかかわかる。これをもってがんは解決しつつある（あるいは一部のがんについては解決した）と考えていいと思う。

ただ解決しつつあるといってもがんが撲滅できそうだという意味ではない。それではがん解決の最終到達地はどこに求めるべきであろうか？

多くの人はがん解決の最終到達地が到底到達し得ないようなあまりにも遠いところ（撲滅！）を考えているような気がする。目標が遠いと当然そこに到達する日がいつかいつかただ指折り数え待ち遠しいことであろう。

でも私には「がん撲滅」とか「がん制圧」という遠い彼方の最終到達地があるとは思えないし、そのような期待はむしろ「幻想」ではないかと思う。幻想をもちつづけるとは物事の本質を見失うかも知れないという意味では、むしろ幻想を捨てもう少し実現可能な目標を考えなおしてみたいと思う。

それではがん解決の目標、つまり最終到達地はどこにおいたらよいだろうか？

がん解決の最終目標は私はいまの5年生存率（凡そ52%）を出来れば75%程度にもっていくことと考えている。この可能性ならばいずれは到達できるであろうと思う。

もちろん5年生存率は50%から75%、さらに100%にもっていければそれに越したことはないが、ただ人間は老化とともにいずれ訪れる老いと死の運命を考え、また症状発現の時期や検診率の限界を考えれば、到達し得るがんの5年生存率100%（死亡率0%）の願いはとても考えられない。生存率はせめて「75%程度」（死亡率25%）が最終到達地ではないかということである。

実はがんの解決の目標にはもう1つ別の最終到達地があるように思う。みんながんの死亡率（あるいは生存率）のことだけを気にするが、がんの死亡率よりもがんの罹患年齢とか死亡年齢でみることのほうがもっと大切ではないだろうか？

具体的にいえばがん死亡の年齢のピークはいま男で65～75歳だが、これを75歳から85歳以降（男でいえばせめて現在の心疾患、脳血管疾患なみ）に延ばすことである。人間は仮にがんが治っても他の病気

図2 1995(平成7年)成人病死亡数 — 男性 —

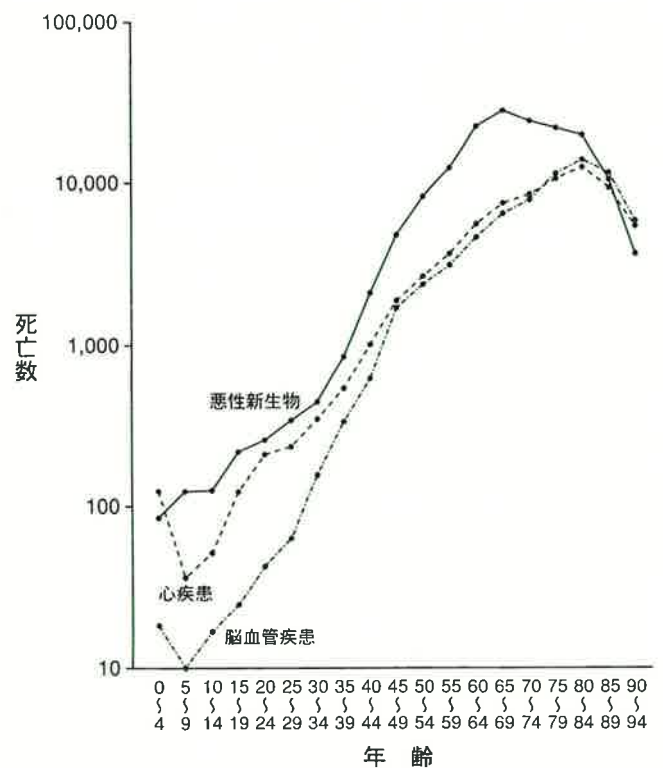
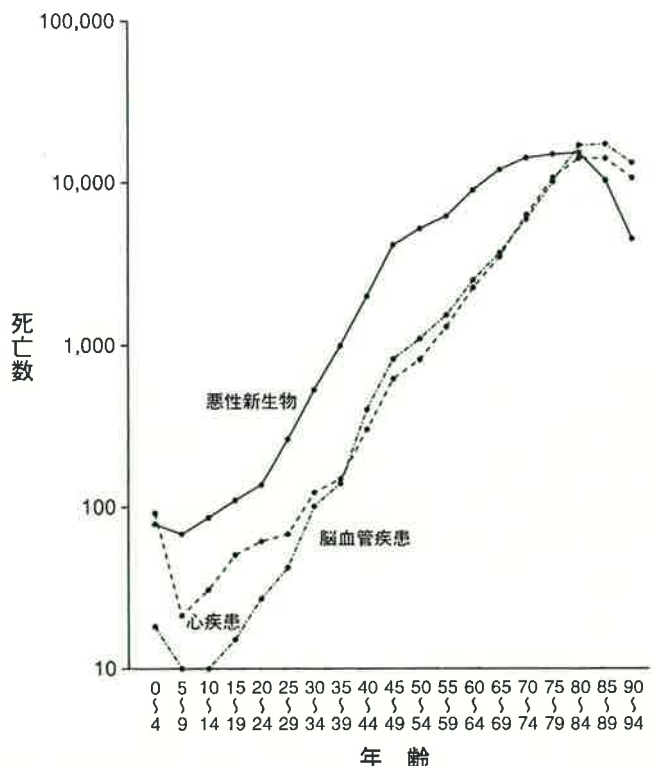


図3 1995(平成7年)成人病死亡数 — 女性 —



図②③

年齢別にみた死亡数。がん死亡年齢は心疾患・脳血管疾患の死亡年齢より若い。がん予防の現実的な狙いは死亡率を減らすことではなく、むしろがんの罹患年齢・死亡年齢をすこしでも遅らせることではないのか。

によっていずれ死亡率100% (生存率0%)になるわけだから、がんの死亡率だけを気にしてはもの事の解決にはならないと思う。病気ががんだけではないのである。

だからもし85歳以上、90歳、100歳まで元気に生きてから楽に老衰死、あるいは自然死の状態で死ぬのなら、極端に言えばそのときの死因ががんで、しかも死亡率100% (生存率0%)でもよいのである。

要はがんの罹患年齢とか死亡年齢をいくらかでも延ばせればいいのであって、これがわれわれがん研究者の狙いとするとところではないだろうか？ またがん予防の狙いも本来死亡率の減少だけではなく、むしろ罹患年

“You have cancer.”

in 1913. 90% of the people who heard this died.

“You have cancer.”

in 1930. 75% of the people who heard this died.

“You have cancer.”

in 1960. 70% of the people who heard this died.

“You have cancer.”

in 1980. 60% of the people who heard this died.

“You have cancer.”

in 1991. 50% of the people who hear this survive.

齢・死亡年齢の延長ではないのだろうか？ いずれにしてもがん解決の最終目標は遠くのところよりもっと近くのところを眺めてみたいと思うがいかがなものだろうか？

清水 弘之

(岐阜大学医学部公衆衛生学教室)



エストロゲンがヒト乳がんの重要な発生源の一つであることは、多くの疫学データからうなずける。南カリフォルニア大学のMalcolm Pike<sup>1)</sup>は、乳がんの年齢別発生率が他の部位のそれとパターンを異にすることから、乳腺組織は特別な老化をするものと考え、breast tissue ageという仮説を提唱した。その仮説によると、アメリカ人女性の乳がんは、初潮年齢、第1子出産年齢、閉経年齢でほぼ説明できることになる。

わが国の乳がんの分析疫学研究数は十指に満たないが、それらのメタアナリシス<sup>2)</sup>によると、日本人女性乳がんの四大危険因子は、初潮年齢が早いこと、第1子出産年齢が遅いこと、出産数が少ないこと、閉経年齢が遅いことである。しかし、過去数十年のこれら因子の変化の程度だけでは、近年の乳がん罹患率の増加を説明することはできない。

私どもは、これら生殖に関連する因子以外に何か血清中エストロゲン値に影響を及ぼすものがないか、特に閉経前女性に焦点を当てて探索している。

### 横断研究

岐阜市における某集団の閉経前女性50人(年齢21-42歳)を対象に、8段階の頻度と3段階の1回当たり摂取量からなる食物摂取頻度調査票を用いて(食品項目数169)、各種栄養摂取量ならびに大豆食品摂取量を推定した。合わせて、月経周期第11日と、第22日に静脈血を採取して血清分離、凍結保存した後、one batchにてestradiol(E2)とsex hormone binding globulin (SHBG)を測定した。

その結果、脂肪摂取量が多い者に11日目のE2が高いこと、線維摂取量の多い者に11日目のE2が低いことが判明した<sup>3)</sup>。また、表1に示すように、大豆摂取量と

### 賛助会員継続のお礼とお願い

平成9年の日本がん予防研究会賛助会員として右記の18社(50音順、敬称略)が加入されました。厚くお礼を申しあげますとともに、賛助会費は研究会の運営資金として有効に使わせていただきましたことをご報告申しあげます。

平成10年も継続加入を賜りますようお願い申しあげましたところ、既に12社から加入申し込みをいただき、会費もお納めいただきました(2月20日現在)。誠に有り難うございました。

その他の各社もぜひ継続加入賜りますようお願い申しあげます。

また新規加入も歓迎致します。会員みなさまの積極的なご紹介を期待しております。

- ・ アミノアップ化学
- ・ エーザイ
- ・ 江崎グリコ中央研究所
- ・ 協和醗酵工業
- ・ 呉羽化学工業
- ・ 三共
- ・ 大鵬薬品工業創薬センター
- ・ ツムラ
- ・ 日本化薬
- ・ 日本ケロッグ
- ・ 日本シャクリー
- ・ 萬有製薬つくば研究所
- ・ 堀井薬品工業
- ・ 三井農林食品総合研究所
- ・ 持田製薬
- ・ ヤクルト本社中央研究所
- ・ 山之内製薬
- ・ 湧永製薬広島事業所

### 米糠の国際シンポジウム 6月8、9日に京都で

米糠に含まれるIP<sup>®</sup>など、有効成分の疾病予防等の薬理活性についての第1回国際シンポジウムが、6月8、9日に京都・宝が池の国立京都国際会館で開かれる。国内外の研究者約30人が講演発表を行う。講演は日本語と英語の同時通訳により行われるが、アブストラクト、ポスター、プロシーディングスは英文。

問い合わせ先は〒649-7122和歌山県伊都郡かつらぎ町新田94、築野食品工業(株)内、シンポジウム開催事務局、FAX: 0736-23-2087、ホームページ <http://www.tsuno.co.jp>

表1 大豆食品摂取量と血清 estradiol(E2)および SHBG との相関係数

	E2		SHBG	
	11日目	22日目	11日目	22日目
大豆食品摂取				
補正項目：年齢、BMI、月経周期長 エネルギー摂取量	-0.33*	-0.30*	-0.18	-0.22
補正項目：同上+脂肪・粗繊維摂取量	-0.23	-0.32*	-0.08	-0.15

\*p<0.05

E2ならびにSHBGとの間に負の相関が認められ、E2との関係は統計学的にも有意であった<sup>4)</sup>。横断研究の結果ではあるが、大豆製品の多量摂取者で血清エストロゲン値が低いということは、乳がんが低率である日本人が大豆製品を多く摂ることを考えると注目に値するのではないかと思われた。

### 介入研究

一方、大豆タンパクと血中の女性ホルモンとの関連についての研究は、介入研究の形で白人を対象にして既にいくつか行われている。そのうち閉経前の女性を対象にしたものは4件であり<sup>5-8)</sup>、材料として大豆タンパクまたは豆乳が用いられた。これらの研究における対象者数は6~14人で、普通食から大豆製品食へと変更した後の女性ホルモンが測定されており、E2が増加したのが3件、低下したのが1件であった。

### 無作為割付試験

岐阜市内の某集団を対象に、目的を説明して同意を得た上で、60人の閉経前女性を無作為に2群に分け、片方の群には約2ヶ月に渡って豆乳400ml摂取を依頼し(豆乳群)、もう一方には普通通りの食事をとってもらう(対照群)という方法で、研究を行った。現時点では豆乳以外の食事の詳細な分析などが完了しておらず、最終報告を差し控えるが、豆乳群の月経11日目の血清E2は対照群に比べ低値を示した。また、豆乳群の月経周期が延長の傾向を示した。

これが事実であるとすれば、豆乳が大豆から繊維分を取り除いたもの(豆腐の原料:豆乳ににがりを加えると固まって豆腐となる)であることを考えると、大豆タンパク中のある物質が日本人閉経前女性のエストロゲンに何らかの影響を及ぼすと考えてよいかもしれない。Phytoestrogenとして注目を集めている daidzein や genistein がさらに脚光をあびそうである。

### 文献

- 1) Pike MC, et al. Nature 303:767, 1983
- 2) Nagata C, et al. Jpn J Cancer Res 86:910, 1995
- 3) Kaneda N, et al. Nutr Cancer 27:279, 1996
- 4) Nagata C, et al. Nutr Cancer 29:228, 1997

- 5) Cassidy A, et al. Am J Clin Nutr 60:333, 1994
- 6) Cassidy A, et al. Br J Nutr 74:587, 1995
- 7) Lu LJW, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5:63, 1996
- 8) Petrakis NL, et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 5:785, 1996

## 胃がんの予防研究 — Observational Study から Intervention Study へ —

津金昌一郎

(国立がんセンター研究所支所 臨床疫学研究部)



私自身のがん研究の目的は、疫学の研究手法を基盤として、がん発生と生活習慣や遺伝的素因との関連や効果的な予防方法について科学的根拠を示し、臨床や公衆衛生の実践に応用してもらうことである。前者の意味においては、Observational Study (観察型疫学研究) の手法を用いて、「どのような生活習慣をしているグループが、がんになる確率が高いのか？」を解明するための日本全国約10万人の地域住民を対象とした長期追跡調査(厚生省多目的コホート研究)(主として厚生省がん研究助成金)、「胃がん死亡率の日本国内に存在する地域較差を規定する要因は何なのか？」を解明するための秋田から沖縄までの国内5地域における断面調査(胃がんエコロジカル研

究)(主として文部省がん特別研究)、そして、「環境・生活習慣の大きな変化が、がんの発生にどのような影響を及ぼすのか？」を解明するためのブラジル在住の日系人の疫学調査(サンパウロ日系人研究)(主として文部省国際学術研究)をこれまでに手がけてきた。これらの研究は未だ継続中ではあるが、特に、胃がんエコロジカル研究の中で、1) 秋田県のH Y地域の胃がん死亡率は、最も低い沖縄県に比較して約3倍も高い事(J Epidemiol 1992;2:75-81)、2) 地域の萎縮性胃炎保有率(血清ペプシノーゲンで判定)と胃がん死亡率との間に強い相関がある事(J Epidemiol 1993;3:35-39)、3) 地域の胃がん死亡率と塩分摂取量の間には正の、緑黄色野菜やカロテン摂取量とは負の相関がある事(Cancer Causes Control 1991;2:165-168, Nutr Cancer 1997;27:60-64, Nutr Cancer 1997;27:310-315)、4) 秋田県H Y地域の住民の血中β-カロテン濃度が有意に低い事(Environ Hlth Perspect 1992;98:207-210)、5) 血液中β-カロテン濃度や黄色野菜の摂取量が高い人ほど、萎縮性胃炎の保有率が低い事(Cancer Causes Control 1993;4:297-305)、6) 高塩分食品の摂取頻度が高い人ほど、ヘリコバクター抗体の保有率が高い事(Jpn J Cancer Res 1994;85:474-478)などの知見が得られ、日本における胃がんの予防方法についてのいくつかの示唆を得た。

そして、厚生科学研究・がん克服研究事業の開始と共に、がん予防分野の総括研究者の垣添病院長(国立がんセンター中央病院)に機会を与えて頂き、私のがん研究第2の目的である効果的な予防方



フィールドにおける研究の説明



フィールドにおける研究への同意

法についての科学的根拠を与えるための研究を始める事となった。具体的には「秋田県HY地域の胃癌死亡率をどうしたら下げることが出来るのか?」という命題の下に、Intervention Study (介入研究) の手法を用いて、可能性のある予防方法をヒト集団に適用し、その効果を検証するという研究である。まず、我々のこれまでの研究で得られた知見と既存の疫学あるいは実験室での科学的知見を取り入れて、胃癌の臨床的高危険度群である萎縮性胃炎保有者に対して、 $\beta$ -カロテンとビタミンCを補給することによる胃癌予防の効果を検証するための介入研究を計画し、平成6年度より実行に移した。本研究は、2×2のファクトリアル・デザインに基づく二重盲検無作為比較試験であり、パイロット試験により実施可能性を確認した後に本試験を開始した。途中、 $\beta$ -カロテンの使用が困難になったことにより、当初の研究計画の修正が強いられたが、現在、3年目を迎えている (Jpn J Cancer Res 1996;87:676-679, Jpn J Cancer Res 1997;88:344-349, 日本がん予防研究会ニュースレター第8号)。

「秋田県HY地域の胃癌死亡率をどうしたら下げることが出来るのか?」という命題への次なるアプローチは、胃癌高率地域の住民であるという公衆衛生的高危険度群に対して、胃癌の危険因子を減らし、抑制因子を増やすことにより

胃癌の発症を予防しようという試みである。胃癌については、危険因子や抑制因子についての数多くの知見があり、近年出版された

Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research) においても、抑制因子として確実な要因として野菜と果物、ほぼ確実な要因としてビタミンCを、可能性のある要因としてカロテノイド

を、また危険因子としてほぼ確実な要因として塩分を挙げている。即ち、秋田県HY地域が胃癌死亡率が高く、塩分摂取量が高く、そして、緑黄色野菜・カロテンの摂取量が低いという現状を考えれば、がん予防対策として試みなければならないのは、“減塩”と“野菜・果物摂取量の増加”である事は、極めて単純かつ明白な論理である。しかしながら“塩分を減らして、野菜・果物を沢山食べるようにして下さい”とだけいくら広報しても、各個人の実際問題としては、“どの様にすれば良いのか?”、“どの程度、減らしたり増やしたりすれば良いのか?”という具体的な方策が提示されなければ実行に移すのは容易でない。そこで、我々の研究計画としては、“食事介入による胃癌予防効果の検証”という最終目標に到達するための第一歩として、“食事介入方法自体の効果の検証”を目的とした研究を、当部の佐々木敏室長を中心に、地元の保健所・村役場・病院など多数の協力を得て、平成9年度より開始することとなった。

対象は秋田県HY地域の二村の住民(村の総合健診受診者で40-59歳)のうち、研究への参加を承諾した者約500名で、対象者を無作為に2群に割り付けるクロスオーバーデザインで、1年間の介入期間と1年間の観察期間を設けている。介入は、個人の食事調査の結果に基

づく栄養士の面接による直接的指導とニュースレターを用いた間接的な指導により行われ、食習慣改善の目標として、現状の集団としての平均値 (①食塩: 男性 15g/day、女性 13g/day、②カロテン: 3mg/day、③ビタミンC: 100mg/day) を個々に目標値 (①食塩: 男性 10g/day、女性 8g/day、②カロテン: 5mg/day、③ビタミンC: 200mg/day) にシフトさせる事を掲げている。介入の効果は、食事調査に加えて、生体指標 (尿中ナトリウム排泄量、血清ビタミンC及びカロテノイド濃度) により評価を行う。本研究は平成10年度から実施予定で、平成9年度は、食事介入 (指導) ための食事指導システムの開発と、その効果と問題点を検討するための短期介入 (4週間) によるパイロット研究を現在実施中である。

がん治療の最終目標が、その患者さんの死亡 (QOLについても考えるべきである) を防ぐ事であり、一時的に腫瘍を縮小させる事ではないと同様、がん予防の最終目標は、対象者におけるがん (あるいは他のがんや病気でも良い) の発症を未然に防いだり遅らせる事である。従って、サロゲート・マーカーを改善させる事は、あくまでもがん予防の過程の一つにすぎない事を我々ががん予防研究者は、絶えず意識すべきである。発がん促進物質や発がんに関連した生活習慣であれば、それが結局がん予防に結びつかなかったとしても、それを排除したり是正しても少なくとも悪い方向には行かない可能性が高い。しかしながら、発がん抑制物質に関しては、ヒトに投与する以上は、がん予防に直結するというヒトでの科学的知見は必須であり、これだと思われる予防物質候補があれば、その用量も考慮したうえで適切な臨床試験での検証を経て、臨床や公衆衛生に応用されるべきである。そして、臨床試験で検証されるべき予防物質候補は、ヒト集団の疫学的観察に基づく知見と実験室での知見とをバランス良く統合させながら、選択されるべきであると考えている。一人の研究者で全ての事が出来るわけがない以上、あらゆる分野のがん予防研究者の英知の結集が必須と思われる。

私自身のがん予防に関わる研究を、私見をまじえながらがん予防研究会ニュースレターの重要なスペースをお借りして紹介させて頂いたが、臨床疫学研究部のホームページ (<http://www.east.ncc.go.jp/epi/>) においても、我々の行っている研究プロジェクトの一部を公開しているのでご参照頂ければ幸いです。

## ラクトフェリンによる大腸がん予防

津田 洋幸

(国立がんセンター研究所化学療法部)



ラクトフェリン (lactoferrin) は主として乳汁に含まれ、鉄結合性蛋白のトランスフェリン族に属する蛋白質である (1)。分子量約8万の糖蛋白で、ポリペプチド鎖が2つの葉 (lobe) に折り畳まれ、各葉の中心に3個の鉄を1分子づつ取り込む特徴ある構造を有している (図1)。トランスフェリンと構造は類似しているが、鉄結合能は高く、トランスフェリンの250倍であることが知られている。また、N末端には強い抗菌活性を示す強塩基性のペプチドであるラクトフェリシン (2) を有している。このため、トランスフェリンの等電点は、5.5~6であるのに対し、ラクトフェリンの等電点は約9である。

ラクトフェリンは乳汁中以外に微量ではあるが、哺乳動物の涙液などの種々の分泌液ならびに好中球の二次顆粒などに見いだされる (表1)。各哺乳動物の母乳を比較するとヒトでは生後3日目までの初乳に特に高濃度 (5~10mg/ml) であり、最も高濃度に含まれる。生の牛乳にもラクトフェリンが含まれているが、市販品では加熱滅菌処理のため、殆どが変性していると考えられる。したがって日常では乳児ほどの量を摂取することはない。

生理作用は、抗菌、抗ウイルス蛋白として、未熟な免疫系しか有していない乳児において感染防御の役割を免疫グロブリンと共に担っていると考えられている。事実、初乳の構成蛋白はラクトフェリンとIgA蛋白が大部分を占めている。

本稿では、牛乳から精製されたウシラクトフェリン (bLF) がラット大腸がんモデルにおいて顕著な抑制効果を示したので概要を述べる (3)。

### 実験方法

動物は、5週齢F344雄ラットを使用

図1 Structure of Human Lactoferrin

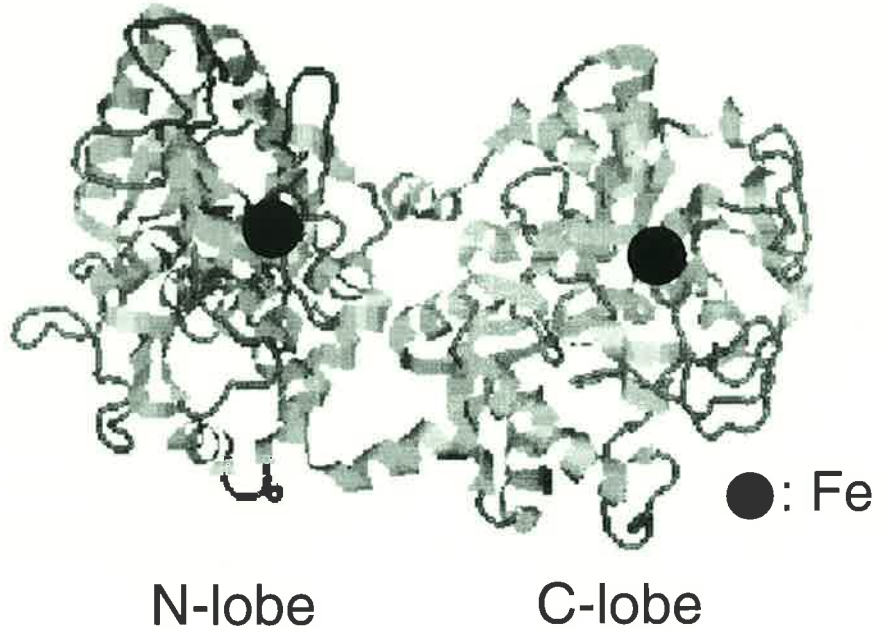


表1 Lactoferrin Contents in Human Body Fluids

Body fluid	Concentration
Milk (colostral)	5-10 mg/ml
Milk (mature breast)	1-3
Tears	0.4-1.2
Nasal secretion	0.1
Saliva	1-10 $\mu$ g/ml
Urine	1
Uterine secretion	0.5-1.0
Amniotic fluid	2-32
Serum	0.3
Neutrophils	0.08 $\mu$ g/10 <sup>6</sup> cells

し、発がん物質としてAzoxymethane (AOM)、15mg/kgを週1回、3回皮下投与した。一週間の休薬期間をおいた後、基礎飼料中に2%および0.2%のbLFを添加し自由摂取させた (Group 1)。対照はAOM投与後、基礎飼料のみを摂取させた (Group 2)。AOMを投与せず、bLFおよび基礎飼料のみを摂取させる群も設けた (Group 3)。実験デザインを図2に示す。体重は、毎週計測し、2週ごとに飼料摂取量および給水量も測定した。途中屠殺群も設け、経過観察群とした。最初のAOM投与から40週目に全ての動物の解剖を行い、大腸の腫瘍病変ならびに主要臓器の変化について病理組織学的に検索した。

### 結果

1) Aberrant Crypt Foci (ACF) 発生の抑制

ACFは、大腸がん発生における前癌病巣と考えられている。途中の経過観察のため、最初のAOM投与から6週ごとに5匹ずつ30週まで5回にわたって屠殺し、大腸のACF数を算定した。データの解析は、ACF数とその大きさにより小型ACF (Aberrant Cryptsが3個まで)、大型ACF (Aberrant Cryptsが4個以上) および総Aberrant Crypts数に分類して行った (図3)。Group 1のAOM投与後2% bLF投与群では、6~30週経過中Group 2のAOMのみの群よりACF、Aberrant Crypts数共に一貫して低い値を示した。特に発がんへの進展を最も反映すると考えられている大型のACF数は全期間で有意 ( $P<0.01\sim0.05$ ) な抑制を示したことは、今後癌予防への適用を考えるうえで重要である。

# NEWS LETTER

図2 Experimental protocol

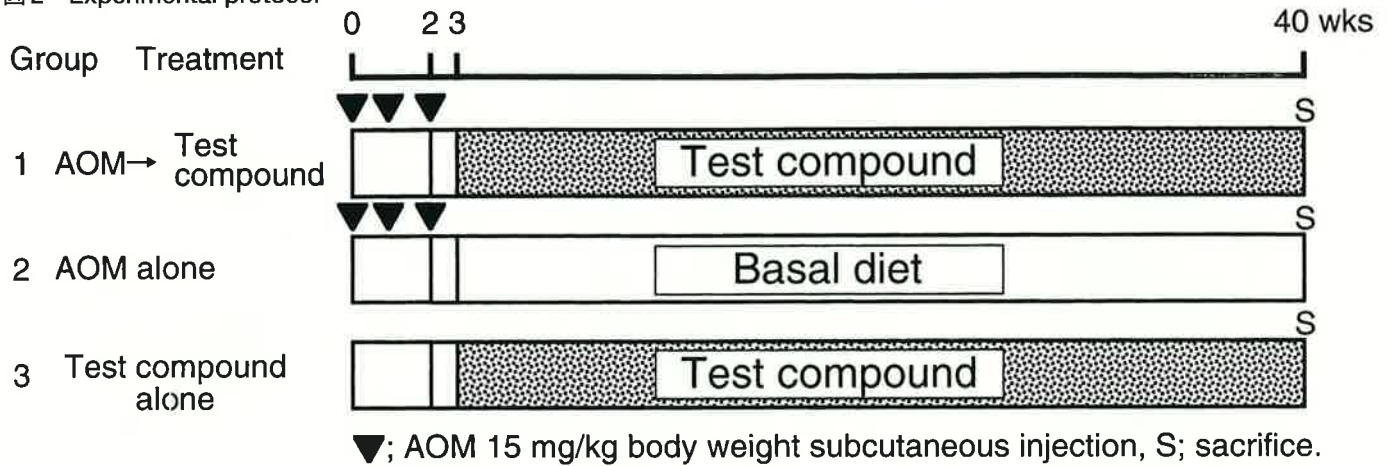
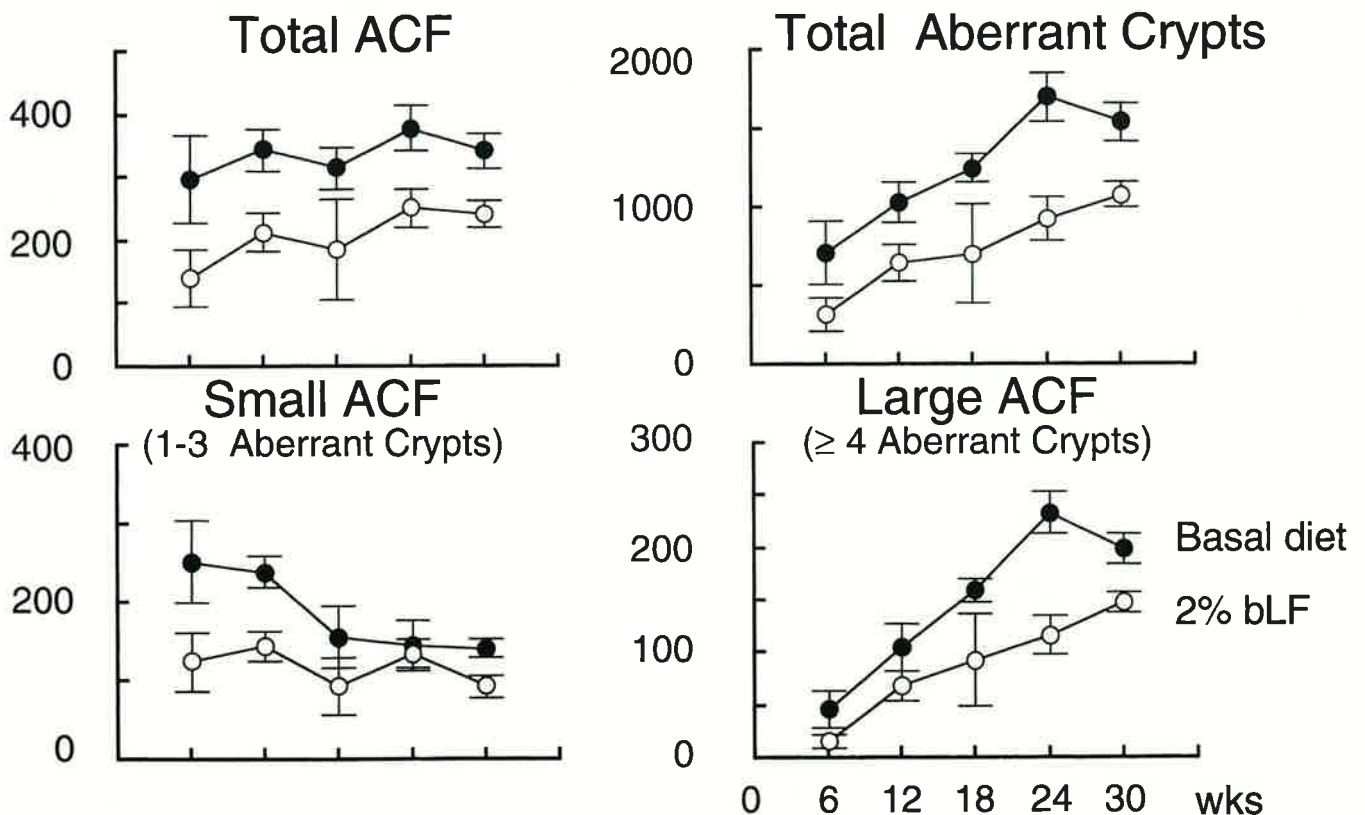


図3 Kinetic Study of ACF and Aberrant Crypts



## 2) 癌発生の抑制

結果を表2に示す。AOM投与後に基礎飼料のみを与えたGroup 2では、大腸腺癌の発生は23/40匹(57.5%)であったのに対し、Group 1の2%および0.2%投与群では、それぞれ、6/40匹(15.0%、 $P<0.01$ )、5/20(25.0%、 $P<0.05$ )と有意に発生率の減少がみられた。また、個体当りの腺癌の数においても同様に有意な抑制が認められた。

## 3) 作用機序

### (1) 細胞増殖能

屠殺1時間前にBrdUを腹腔内投与し、大腸の腫瘍部とその周囲の上皮のラベル率を算定した。その結果、Group 2のAOMのみの投与群では癌病巣では周囲の上皮の4倍のラベル率であったのに対し、Group 1の2% bLF投与群ではラベル率比は2倍であり、癌病巣の増殖能は半分に抑制されていた(4)。

### (2) 腸内細菌叢への関与

bLFは抗菌蛋白であるので腸内細菌叢への関与が考えられる。今回、腸内細菌叢の変化の指標として腸内糞便のβ-グルク

ロニダーゼ活性を測定した。実験開始6~30週まで、Group 1においてGroup 2より20~40%の減少を示した(5)。すなわちbLF投与によって腸内菌叢が変化することが示唆された。そこで短期(6~8週)の2% bLF投与実験を行い、発癌に関与する胆汁酸(腸内細菌により修飾される)を詳細に解析したところ、個体差はあるが細胞障害性の二次胆汁酸の割合が減少した動物が多くみられた。

### 4) ラクトフェリンの毒性

Group 1及び3のbLF投与群とGroup 3