

# NEWS LETTER

No.16 June 1998

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

ヘリコバクター・ピロリ感染と胃癌  
—除菌による胃癌予防の可能性—

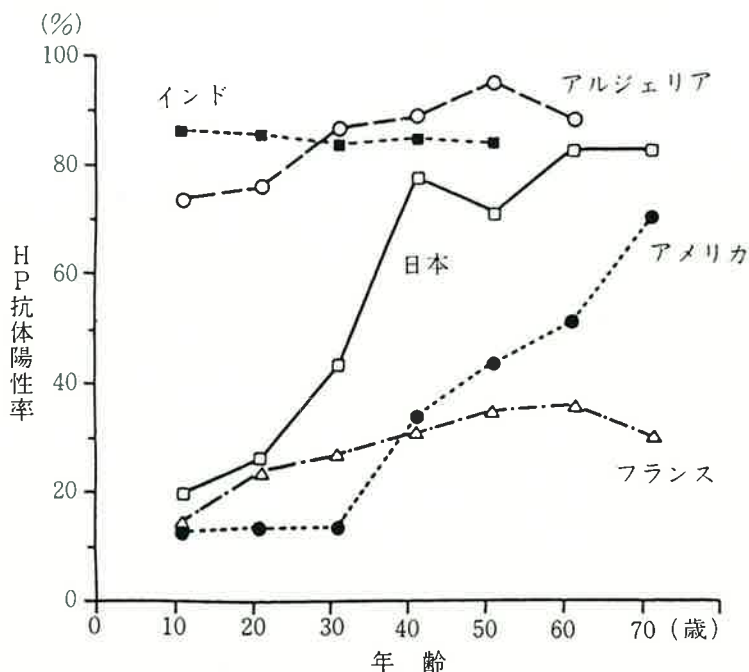
浅香 正博  
(北海道大学医学部第3内科)



はじめに

ヘリコバクター・ピロリ (HP) が発見されてから10年以上が経過し、その間の研究の進歩によりHPと胃粘膜病変との関連については、ほぼ疑いをはさむ余地がなくなってきている。HPの経口接種実験によりHPがヒト胃粘膜に胃炎を生じ、HPの除菌により胃炎が治癒することが証明された。また消化性潰瘍再発の最も大きな原因の一つであることも明らかになり、消化性潰瘍に対してHPの除菌療法が積極的に勧められる時代になってきた。HPと胃癌との関連については1994年WHOの下部組織であるIARC (International Agency for Research on Cancer) が疫学調査による検討から、HPを明らかに発癌とかわりのあるGroup1 (definite carcinogen) に指定したため、世界的に大きな関心事となってきた。

図1. 無症候者におけるHP抗体陽性の年代別推移 (国別)



開発途上国では若年者からのHPの感染率が高く、年代変化は著明でない。先進国では若年者の感染率はきわめて低く、以後年に1%前後感染率が上昇していく。わが国はちょうどその中間パターンを示している。

## 無症候者におけるHPの疫学

無症候者におけるHPの陽性率は、年代を経るごとに上昇していくことが明らかになってきているが、これは国や地域で大きく異なっている。すなわち、欧米諸国のような先進国では、若年者のHP感染率は低く、年代が増すごとに1年に約1%の割合で感染率は、増加して行く。これに対して、アジア、アフリカ諸国のような開発途上国では、若年者のHP感染率が高く、10代、20代くらいでピー

クに達する傾向を有する。この差は、これら諸国の衛生環境の差に基づいていることが指摘されている。同じ国であっても地域や民族による感染率の差も認められている。米国では、白人と非白人の間のHP感染率には明らかな差があり、白人に比して黒人やメキシコ系の人の感染率はどの年代においても高い傾向を示している。また、米国の白人の間では、年収によるHP感染率の差が認められ、経済的に裕福な層のHP感染率はそうでな

い群に比して低かったと報告されている。このような社会経済的な要因は、衛生環境と密接に関わることから、HPの疫学上、年代に次いで重要といわれている。

わが国では、欧米と開発途上国の中間のパターンを示しており(図1)、どの地域でも同様なパターンを示していることより、わが国の貧富の差が少ないことを間接的に証明する結果となっている。

## HPと胃癌

HPと胃癌の関わりについては、二つの方向から考えられている。一つはHPそのものに発癌促進作用があるという考え方であり、もう一つはHPには発癌を促進する作用はないが、HPの感染により胃の粘膜に炎症が引き起こされ、それが長期間持続することによって胃粘膜の萎縮を生じ、最終的に腸上皮化生にいたって胃癌を発生しやすい母地が形成されるという考え方である。

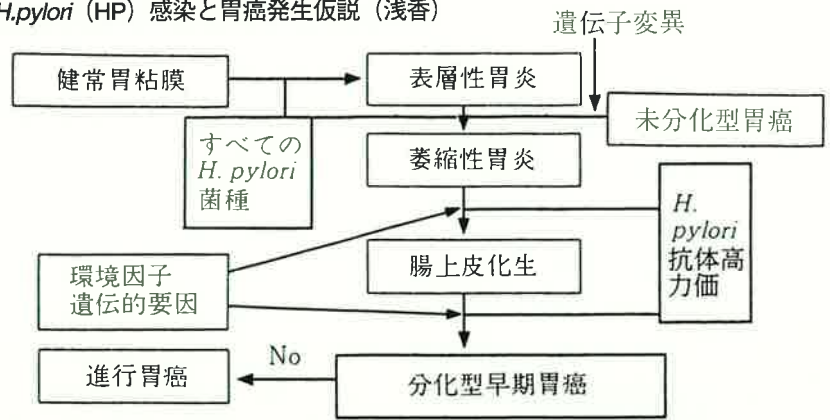
まず、HP感染が、胃癌の発癌過程においてこれまで知られている化学的initiatorを産生するのか、あるいは発癌の促進因子としてdirectに働くのかを検討する。HPは亜硝酸塩を還元することはできないため、ニトロソ化因子の直接の発生源ではないし、実際、HP陽性の慢性胃炎患者の胃液中のN-ニトロソ化合物が上昇しているという証拠はない。HP感染胃粘膜には好中球浸潤を伴うが、活性化された炎症細胞は活性酸素を産生することが知られている。活性酸素は、前癌状態誘発因子を活性化したり、直接DNAを傷害するinitiatorとして作用することが知られているが、胃癌発生との関わりについては十分明らかになってはいない。アスコルビン酸は、酸化窒素を産生する亜硝酸由来のニトロソ化因子と反応して、N-ニトロソ化合物の産生を阻止することが知られている。HP陽性者では、胃液中のアスコルビン酸濃度が明らかに低下しているが、HPの除菌により傷害された胃液中へのアスコルビン酸の分泌を改善させることが証明された。このように、HP感染は、解明されなければならない問題を多く含んでいるが、胃液と胃粘膜の双方において、多様な化学変化を引き起こし、胃癌発生と関連づけて説明しうる多くの機構が存在していることが明らかになりつつある。

1991年、疫学的調査に基づくprospectiveなコントロール研究がNew England Journal of Medicine誌を中心に相次いで報告された。それによると、胃癌を発生した群のHP抗体価はコントロール

表1 胃癌患者のH. pylori抗体陽性率

	H. pylori 抗体陽性率	オッズ比	95%信頼区間
健常対照	74.6%	1	—
胃癌	88.2%	2.6	1.6~4.4
進行癌	84.7%	1.9	1.0~3.6
早期癌	93.0%	4.9	2.1~9.5
分化型	90.4%	3.2	1.6~6.3
未分化型	86.4%	2.2	1.0~4.3

図2. H.pylori (HP) 感染と胃癌発生仮説 (浅香)



に比して、以前より高い傾向を示していたと記載されている。

胃癌とHPの関連性についてのretrospectiveな研究は数多く行われてきているが、胃癌はHP感染と関連があるという報告とみられないという報告に大別されていた。1993年の“Lancet”誌に世界各国の胃癌発生率および死亡率と年代をマッチさせた若年者および老年者のHP抗体の陽性率の大人数の比較を行った論文が発表された。それによると、無症候者のHP抗体陽性率の高い国は同時に胃癌の罹患率の高い国であることが示されている。わが国は、胃癌の多発国であることより、早期胃癌の病態や診断技術では他の国の追従を許していない。したがって、わが国からの報告は欧米の報告よりも詳細に検討されている点がいくつか存在する。最も重要なのは、早期癌から進行癌への移行によるHP抗体価の変化である。われわれが、オッズ比を計算して比較したところ、4.9と最も高い値を示したのは早期胃癌であり、進行癌は1.9と対照と有意差を認めなかった(表1)。分化型、未分化型で比較すると、分化型のオッズ比(3.2)の方が未分化型(2.2)より高い傾向を示した。しかし、いずれもが対照より有意に高い値を示し

た。次に、HP抗体価と胃癌の型を比較したところ、早期胃癌の分化型のみのおッズ比が、非癌患者血清のHP抗体価より高いオッズ比(4.0)を示した。Fukudaraの報告でも同様の結果を示しており、彼らは、高度な萎縮によりHP抗体が陰性になる可能性を考慮して血清ペプシノーゲンI/II比が3以下という条件をつけると、オッズ比が上昇すると述べている。またKikuchiらは、40歳以下の胃癌症例について検討を行い、若年胃癌患者のおッズ比(13.3)は高齢者よりもはるかに高いことを報告した。これらの結果は、HPの感染が、急性胃炎、萎縮性胃炎、腸上皮化生を経て、主として分化型の早期胃癌を発生させる可能性を強く示唆する所見である。進行胃癌に至るまでには、腸上皮化生の範囲がますます広がっていくため、HPはほぼ胃内より消失し、抗体価は低下していくと推定される。したがって、これまでHP抗体陽性率と胃癌の関わりについて、意見が分れたのは、対象に進行癌を多数含んでいたためと思われる。これらの結果は、HP感染から始まり、慢性胃炎、慢性萎縮性胃炎、腸上皮化生、早期胃癌を経て進行癌に至る胃癌の自然史の流れを解明したものといえよう(図2)。

## Helicobacter pylori と胃癌

立松 正衛

(愛知県がんセンター研究所 病理学第一部部长)



1994年、世界保健機構（WHO）の下部組織である国際癌研究機関（IARC）が、HPを明らかに発癌と関わりのある definite carcinogen に指定した。通常、WHOのGroup I に分類されるためには、疫学的成績に加えて実験的裏付けのデータがないと認定されない傾向にあったが、HPの場合は疫学的成績のみで評価されたことになる。

### おわりに

胃癌とHPとの関わりについての研究は年々大きな進歩を示し、ついにWHOが認知するまでになってきた。HPの胃粘膜病変の行き着く先として最終的に胃癌に到達することの確認は、今最も関心を集めていることの一つである。もちろん、胃癌の発生はHP感染のみですべて説明可能という訳ではなく、食事、環境など多数の要因が入り組んで引き起こされると考えられるが、消化性潰瘍の再発と同様に、HPの除菌により胃癌の発生が予防できる可能性も示唆され、胃癌多発国のわが国が本腰を入れてこの方面の研究を行うことはきわめて意義の深いことであり、世界に対する義務でもあると考えられる。

### 参考文献

- Graham DY et al, Gastroenterology 100: 1495 - 1501, 1991.
- Asaka M et al, Gastroenterology 102: 760 - 766, 1992.
- Parsonnet J et al, N Engl J Med 325: 1127 - 1131, 1991.
- Nomura A et al, N Engl J Med 325: 1132 - 1136, 1991.
- Forman D et al, Brit Med J 302: 1302 - 1305, 1991.
- Asaka M et al, Cancer 73: 2691 - 2694, 1994.
- Fukuda H et al, Jpn J Cancer Res 86: 64 - 71, 1995.
- Kikuchi S et al, Cancer 75: 2789 - 2793, 1995.
- The Eurogast Study Group, Lancet 341: 1359 - 1362, 1993.
- Asaka M et al, Gastroenterology 113: S56 - 60, 1997.

### 日本がん予防研究会開催予定

第5回 1998年7月30、31日

仙台国際センター 会長・渡辺民朗

第6回 1999年7月16、17日

東京・灘尾ホール 会長・垣添忠生

(千代田区霞が関3、新霞が関ビル)

胃癌の発生に関しては遺伝的要因以外に、食物中に含まれる種々の物質をはじめとして様々な要因が挙げられてきた。ところが、1983年にWarrenとMarshallにより、胃内に生息するグラム陰性らせん桿菌 *Helicobacter pylori* (以下、*H.pylori*) が報告されると (1)、この細菌の感染と各種胃疾患との関連について、多くの疫学的検討がなされ、胃炎・消化性潰瘍・胃癌・胃リンパ腫等と関連があると報告された。これらを受けて、1994年、WHO/IARCは *H.pylori* を胃癌に対する definite carcinogen と認定し (2)、*H.pylori* は胃癌の主要な原因として注目を浴びるようになった。

実験的には、サル・イヌ・ブタ・ヌー

ドマウス等による検討が重ねられて来たが、胃癌と *H.pylori* の関連を証明する実験モデルには至っていなかった。まず、*H.pylori* の感染が成立する小動物がいなかったこと、そして、感染を成立させてもヒトに類似した胃病変が発生しなかったためである。さらに、ほとんどの実験は *H.pylori* を感染させるのみで、多段階発癌における *H.pylori* 感染の意義という観点が存在しなかったのである。

我々は最初に、*H.pylori* の感染が胃癌に対して発育の促進作用を有するか否かをマウスの系で検討した。すなわち、マウス腺胃に胃癌を発生させるニトロソ化合物 *N*-methyl-*N*-nitrosourea (以下、MNU) をそれのみでは発癌しない少量投与した後、半数のマウスに *H.pylori* を感染させ、非感染群と比較した (図1)。感染15週後の時点でどちらの群にも胃癌の発生は認めなかったものの、実験胃癌における前癌病変であるペプシノーゲン変異幽門腺 (Pepsinogen-altered pyloric glands: PAPG) が、*H.pylori* 感染群では統計学的に有意に増加していた (図2)。つまり *H.pylori* 感染が胃癌発育に対し促進的に作用することが証明されたのである (3)。

1996年に平山らにより報告された (4) スナネズミ (Mongolian gerbils) の *H.pylori* 感染モデルは感染の安定性と発生する病変のヒト類似性で注目を浴び、多くの施設でこの系を用いた実験が開始された。しかし、スナネズミに胃癌が発生するかどうかについての報告はなかった。そこ

図1. マウス *H.pylori* 感染発癌モデル

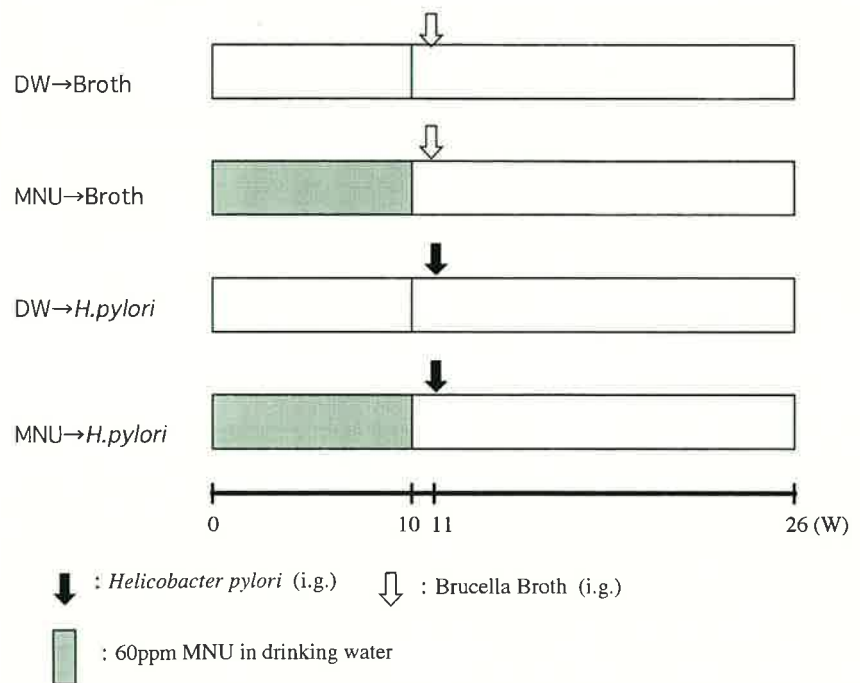


図2. マウス *H.pylori* 感染発癌モデルにおける PAPG の発生頻度

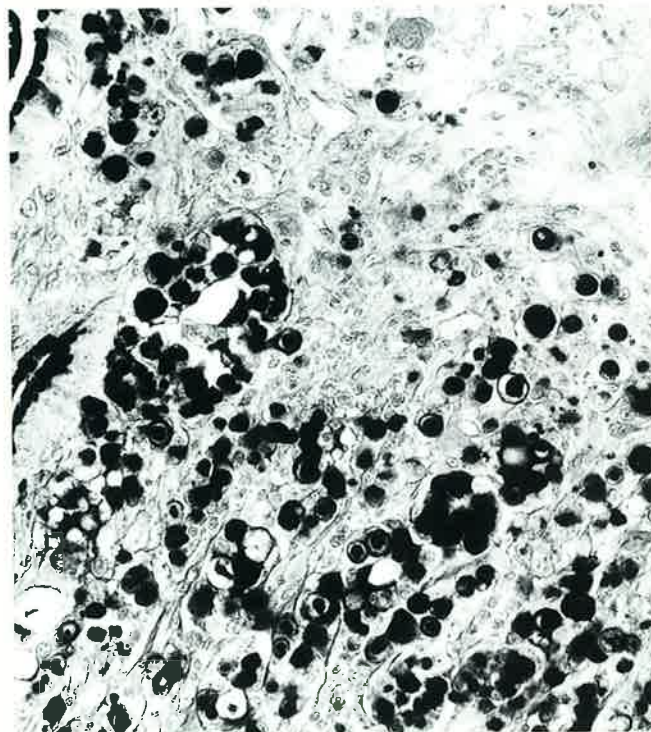
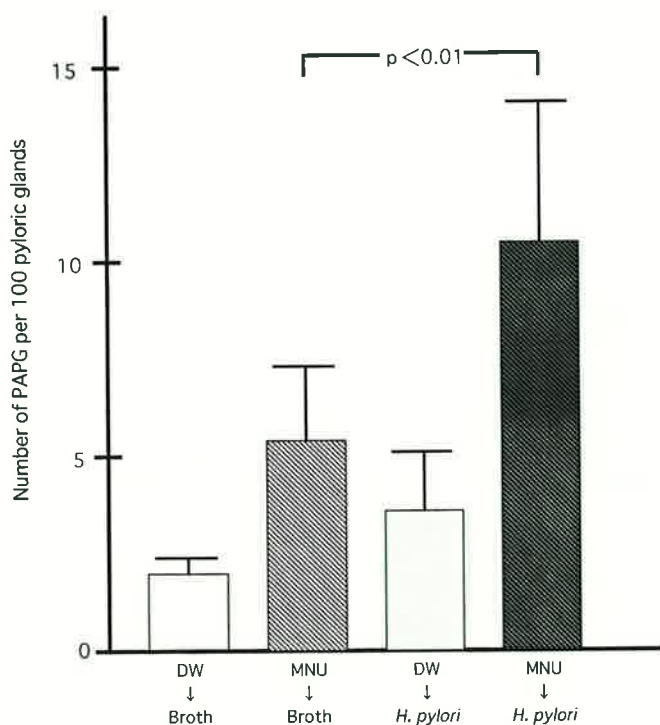


写真1. MNUによるスナネズミ腺胃の印環細胞癌

で我々は、スナネズミの実験胃発癌モデルの確立を試みた。その結果、化学発癌剤として2種類のニトロソ化合物 *N*-methyl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine (以下、MNNG) と MNU を用いてスナネズミに高分化型・低分化型ならびに印環細胞癌 (写真1) が発生することを証明した (図3・表1) (5)。この実験で用いた化学発癌剤の濃度と生存率を参考に、*H.pylori* と胃癌との関連を示すために、以下の実験を施行した。

スナネズミに *H.pylori* を感染させた1週間後より、10ppm又は3ppmのMNUを自由飲水の形で20週間投与した。また、30ppmのMNUを間歇的に10週間、もしくは、10ppmのMNUを10週間投与し、11週目に *H.pylori* を感染させた (図4)。40週の時点で胃を採取したところ、*H.pylori* を感染させた全ての動物で感染の持続が確認された。さらに、*H.pylori* を感染後10ppmのMNUを投与した群で19匹中6匹に、30ppmのMNUを投与した後 *H.pylori* を感染させた群で18匹中5匹に癌の発生を認めた。一方、対照の *H.pylori* 非感染群には癌の発生を認めず、また *H.pylori* 感染のみの群にも癌は発生しなかった (表2) (6)。現在MNNGを使用した実験系の解析も進めているが、同様に、*H.pylori* 感染により、腺胃癌発生が増強されており、*H.pylori* 感染による発癌増強作用が腺胃化学発癌全般に当てはまることが予想される。

これらにより、*H.pylori* 感染には胃癌

図3. スナネズミ実験腺胃発癌モデル

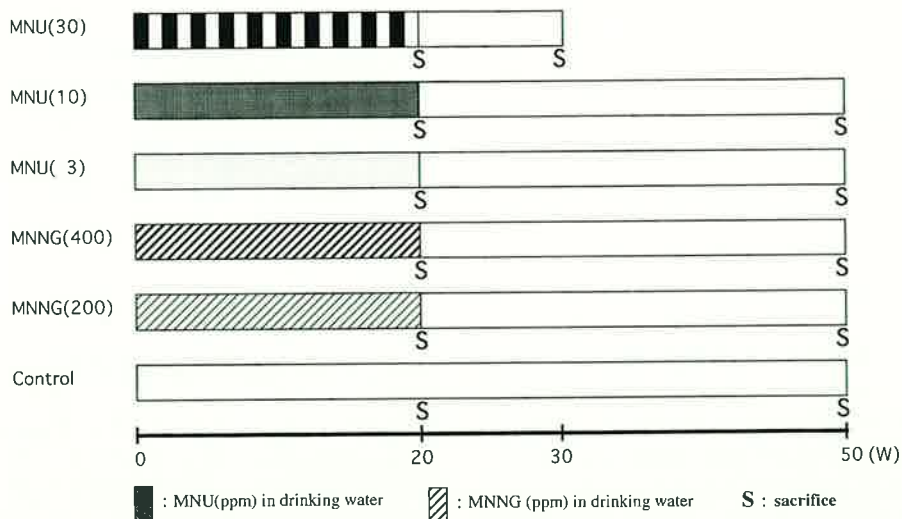


表1 スナネズミ化学発癌実験

群	週	有効動物数	担腺癌動物数	組織型		
				分化型	低分化型	印環細胞癌
MNU(30)	20	12	2	1	1	1
	30	17	2	2	0	0
MNU(10)	20	10	0	0	0	0
	50	21	2	3	1	0
MNU(3)	20	10	0	0	0	0
	50	23	1	1	0	0
MNNG(400)	20	6	0	0	0	0
	50	11	7	6	1	0
MNNG(200)	20	7	0	0	0	0
	50	10	1	1	0	0
Control	20	5	0	0	0	0
	50	10	0	0	0	0

発生増強作用（発生の補助作用と癌発育促進作用）があることが判明した。このスナネズミモデルは、*H.pylori*感染と胃癌との関係を実験的に示した最初の報告である。今後はこのモデルを用いて、がん予防の観点より、*H.pylori*除菌の胃癌発生に及ぼす影響について実験的に検討を重ねて行きたいと考えている。

### 【文献】

- (1) J.R. Warren, et al. Lancet 1: 1273, 1983
- (2) IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Helicobacter pylori in: Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, IARC, Lyon: 177, 1994
- (3) N. Shimizu, et al.: Cancer Lett. 123: 63, 1998
- (4) F. Hirayama, et al. J. Gastroenterol. 31 (Suppl. IX): 24, 1996
- (5) M. Tatematsu, et al.: Jpn. J. Cancer Res.: 97, 1998
- (6) A. Sugiyama, et al.: Cancer Res.: in press, 1998

図4. スナネズミ *H.pylori*感染発癌モデル

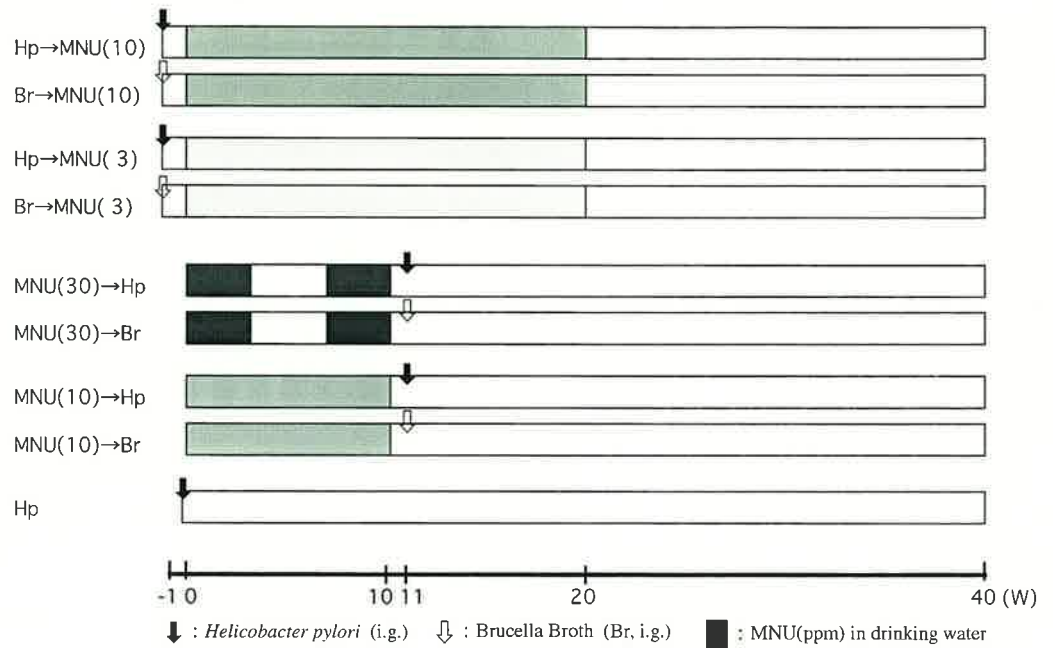


表2 Helicobacter pylori

感染発癌実験結果

群	有効動物数	胆腺癌動物数	組織型			
			分化型	低分化型	印環細胞癌	
Hp→MNU(10)	19	6	*	1	1	4
Br→MNU(10)	20	1		1	0	0
Hp→MNU(3)	18	0		0	0	0
Br→MNU(3)	18	0		0	0	0
MNU(30)→Hp	18	5	**	4	1	0
MNU(30)→Br	19	1		0	0	1
MNU(10)→Hp	18	0		0	0	0
MNU(10)→Br	20	0		0	0	0
Hp	20	0		0	0	0

\* : p<0.05 vs. Br→MNU(10)  
\*\* : p<0.05 vs. MNU(30)→Br



### 国際がん化学予防学会 IScCaCのNEWSLETTER配布

国際がん化学予防学会のNEWSLETTER 第1号が送られてきたので会長並びに担当編集委員のご了解をいただき日本がん予防研究会会員に同封した。入会希望者のための書式も改めて紹介した。詳しい情報が必要なときは事務局まで。

### 第5回研究会近づく 7月30、31日に仙台で

第5回日本がん予防研究会は7月30、31日の2日間、仙台国際センター（仙台市青葉区青葉山）で開催されます。

1日目は午前11時に受付開始、午後零時55分開会の辞、午後1時からシンポジウム「ヒトと動物における遺伝的発がん体質：その予知と予防」のあと、午後6時から懇親会が開かれます。

2日目は午前9時からポスター発表者全員の口演、午後零時50分から研究会総会、午後1時からシンポジウム「がん抑制に関わる酵素および調節因子」が行われます。日本がん予防研究会の会員が一堂に会する年に1度の研究会ですので、多数の参加をお待ちしています。

## 大腸腺腫の発生要因

—自衛官の研究から—

古野 純典

(九州大学医学部公衆衛生学講座)



## はじめに

わが国の大腸がんのどれくらいが腺腫を介して起こっているかは定かではないが、腺腫が大腸がんの先行病変であることは間違いない。大腸腺腫患者の大腸がんリスクは腺腫の切除によって70～90%減少すると推定されている。<sup>1)</sup> 病理学的には腺腫病変が混在しないがん病変はde novoのがんとされているが、地域がん登録データにもとづくフランスの研究では約40%がde novoのがんと推定されている。<sup>2)</sup> 一方、慈恵医大の病理標本ではde novoのがんは80%にも達している。<sup>3)</sup> しかし、特定の大学病院の大腸がん患者は進行度や病理学的特徴の点で偏っている可能性が強いため解釈には注意が必要である。

Vogelsteinらは遺伝子解析にもとづいてadenoma-carcinoma sequenceのモデルを立証したが、これより10年も前の1978年に英国のM.J. Hillは、adenoma-carcinoma sequenceの提唱者であるB.C. Morsonらとともに次のような仮説を考えていた。<sup>4)</sup> 大腸腺腫は遺伝的素因を有する者においてのみ環境要因の影響で発生し、それぞれ異なる環境要因の作用で腺腫の増大及びがん化が起こると言うものである。大腸がんを対象にする研究では、要因曝露からがん発生までの長い潜伏期間に起因する方法論上の問題点が多い。前がん病変の研究ではこれらの困難性を軽減できると考えられる。本稿では自衛官の研究で得られた結果を中心に大腸腺腫の発生要因について解説する。なお、自衛官の研究で対象にしているのは特別の記述がない限りS状結腸腺腫である。

## 1. 自衛官研究の概要

職域病院として全国各地に自衛隊病院が設置されているが、いくつかの病院では定年退職前自衛官（ほとんどが50歳代前半）に対して総合健康診断がおこなわれている。この健診を受けることは自衛官の義務ではないが、定年退職する自衛官のほとんど全員が受診している。1週間の入院期間中にさまざまな医学検査がおこなわれており、直腸・S状結腸の内視鏡検査（現在は全大腸内視鏡検査）、腹部超音波検査などもルーチンに実施されている。この研究では医学検査データを系統的に収集すると同時に喫煙、飲酒、運動などの生活習慣要因についての調査をおこなっている。食事については当初は簡単な調査しかおこなっていなかったが、1995年からは調査内容を詳しくしている。肥満の指標としてはbody mass index (BMI、体重kg/身長<sup>2</sup>m<sup>2</sup>)を用いていたが、1991年からは腹囲・臀囲の測定を追加した。

この研究は1986年10月から自衛隊福岡病院（写真1）で始めたが、研究開始のいきさつは日本疫学会ニュースレター11号（1997年12月）で述べているので省略する。1990年4月に防衛医科大学校（写真2）の公衆衛生学講座の教授を拝命する幸運に恵まれたので、自衛隊熊本病院、札幌病院および東京にある自衛隊中央病院での調査を順次加えることができた。1994年12月までに7637名の調査データが蓄積された。

1995年からは調査拠点を福岡病院と熊本病院の2つに縮小しているが、受診者のほとんど全員から血液を提供しても



写真1. 自衛隊福岡病院



写真2. 防衛医科大学校

らい血漿とバッフィー・コートを保存している。現在までに約1500名の試料を蓄積している。

## 2. 喫煙・飲酒と大腸腺腫

喫煙と大腸がんとの関連性はほとんど注目されていなかったが、喫煙は大腸腺腫と密接に関連していることが明らかになった。<sup>5)</sup> 喫煙が大腸腺腫と関連していることは他の研究でも指摘されていたが、特に最近の喫煙習慣が腺腫の発生と関連していることが明らかになった（表1）。<sup>6)</sup> このことは喫煙が大腸発がんの初期段階で作用していることを強く示唆するものである。大腸がん発生までの潜伏期間を考慮した米国の研究では、喫煙による大腸がんリスクの高まりが認められている。<sup>7)</sup> 我々も大腸の上皮内がんに関する別の研究で20年前までの累積喫煙量が上皮内がんのリスク上昇と強く関連していることを明らかにした。<sup>8)</sup>

以前から飲酒と大腸がんとの関連性は問題になっているが、確定的な結論は得られていない。自衛官研究の初期のデータでは醸造酒が腺腫リスクの高まりと関

表1 喫煙とS状結腸腺腫 (1986-1992年)<sup>6)</sup>

ブリンクマン指数	補正オッズ比 (95%信頼区間)
過去10年間の喫煙	
0	1.0
1-150	1.9 (1.3-2.8)
151-250	2.1 (1.4-3.0)
251+	3.0 (1.9-4.7)
10年前までの喫煙	
0	1.0
1-340	1.2 (0.8-1.8)
341-460	1.2 (0.8-1.8)
461+	0.9 (0.5-1.4)

飲酒、BMI及び期間別喫煙習慣を補正。

ブリンクマン指数での分類は喫煙歴を有する者を3等分。

表2 飲酒とS状結腸腺腫 (1986-1992年)<sup>6)</sup>

アルコール1日量 (ml)	補正オッズ比 (95%信頼区間)
非飲酒	1.0
以前飲酒	1.4 (0.8-2.5)
現在飲酒 (ml/日)	
1-25.6	1.2 (0.8-1.7)
25.7-51.2	1.6 (1.1-2.2)
51.3+	1.5 (1.1-2.1)

BMI及び喫煙習慣を補正。

アルコール量の分類は3等分。

連しており、蒸留酒との関連性は認められなかった。<sup>11)</sup> 醸造酒に大腸発がん物質が含まれているのではないかと考えていたが、その後のデータでは醸造酒との特有な関連性は確認されなかった。<sup>6,7)</sup> 疫学研究における慎重な姿勢の重要性を再認識させられた次第である。1992年までの約5000名のデータでは日本酒にして1~2合相当のアルコール摂取が約50%の腺腫リスクの高まりと関連していた。<sup>8)</sup>

### 3. 運動・肥満とS状結腸腺腫

運動が結腸がんに予防的であることは多くの患者対照研究と若干のコーホート研究で指摘されているが、自衛官の研究でも余暇の運動がS状結腸腺腫に対して予防的であることが明らかになった。<sup>12)</sup>

BMIと腺腫リスクについては明確な関連性は見出せなかった。1990年までのデータではBMI上位5% (27.7以上) の者で内径5mm以上の大きな腺腫のリスクがわずかに上昇していただけであった。<sup>13)</sup> BMIは男性自衛官の肥満の指標としては

不適當であるのかも知れないと考え、途中から腹囲・臀囲比 (WHR) を測定するようにしたが、期待どおりWHRがS状結腸腺腫、特に大きな腺腫 (5mm以上) のリスクと強く関連していることが明らかになった。下位30%の者に対する上位10%の者のオッズ比は3.4 (95%信頼区間1.5-7.6) であった。<sup>14)</sup>

運動不足や腹部肥満は糖代謝異常と密接に関係しており、高インスリン血症が大腸がん発生を促進しているのではないかと疑われている。自衛官の研究ではインスリンの測定はなされていないが、75gブドウ糖負荷試験がルーチンにおこなわれている。喫煙、飲酒、BMIを補正した腺腫のオッズ比はNIDDMで1.4 (95%信頼区間1.0-2.0)、IGTで1.1 (0.9-1.4) であり、高インスリン血症の関与を示唆する結果が得られている。<sup>15)</sup>

おわりに

喫煙、運動不足、肥満は結腸腺腫の重要な発生要因であると考えられる。飲酒

も軽度ながら腺腫リスクを高めているものと思われる。なお、高コレステロール血症が大腸腺腫のリスクを高めるのではないかと疑われているが、自衛官の研究では血清コレステロール値と大腸腺腫との間に明かな関連を認めていない。<sup>16,17)</sup>

自衛官研究の主な共同研究者は自衛隊福岡病院の今西康二ならびに新地浩一、自衛隊熊本病院の西川博、自衛隊札幌病院の小川振作ならびに桂田光彦、自衛隊中央病院の中川克也、防衛医大の本荘哲ならびに轟伊佐雄である。本研究は当時自衛隊福岡病院の副院長であった河内清司先生のご高配で実施可能となった。

現在、遺伝的感受性要因に注目して芳香族多環素化合物の代謝酵素であるCYP1A1とGST、葉酸代謝関連酵素MTHFRおよびアポ蛋白Eの各遺伝子多型と大腸腺腫との関連性を教室の清原千香子講師の指導のもとで大学院学生に検討してもらっている。これらの研究成果を本誌で再び紹介できる機会があれば幸甚である。

### 文献

- 1) Winawer SJ, et al. N Engl J Med 1993; 329: 1977-81.
- 2) Murakami R, et al. Int J Cancer 1990; 46: 159-64.
- 3) Bedenne L, et al. Cancer 1992; 69: 883-8.
- 4) Shimoda T, et al. Cancer 1989; 64: 1138-46.
- 5) Hill MJ, et al. Lancet 1978; i: 245-7.
- 6) Honjo S, et al. Jpn J Cancer Res 1992; 83: 806-11.
- 7) Todoroki I, et al. Ann Epidemiol 1995; 5: 478-83.
- 8) Honjo S, et al. Jpn J Cancer Res 1995; 86: 1019-26.
- 9) Giovannucci E, et al. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 1717-30.
- 10) Yamada K, et al. Cancer Causes Control 1997; 8: 780-5.
- 11) Kono S, et al. Int J Epidemiol 1990; 19: 848-52.
- 12) Kono S, et al. J Clin Epidemiol 1991; 44: 1255-61.
- 13) Kono S, et al. Eur J Epidemiol 1996; 12: 425-6.
- 14) Shinchi K, et al. Jpn Cancer Res 1994; 85: 479-84.
- 15) Kono S, et al. Cancer Causes Control 1998 (in press) .
- 16) Kono S, et al. Int J Epidemiol 1990; 19: 274-8.
- 17) Kono S, et al. Cancer Causes Control 1993; 4: 117-21.

## 環境因子の発癌リスク

福島 昭治

(大阪市立大学医学部 第一病理学教室)



我々の環境中には多数の化学物質が存在しており、それらが社会生活をこの上なく豊かにしてきたことは大きな事実であり、一方、それが人々の健康に障害になっているのも事実である。話題を発癌物質に限ってみても、イギリスの疫学者Doll博士はヒト癌の発生原因の約80%は環境中に存在する発癌物質に帰すると述べている。従って、空気、食物、飲料水、煙草などの嗜好品、医薬品、農薬などに存在する発癌物質がヒトの癌発生に実際に重大な影響を及ぼすのか、またそうだとすればそれはどの程度なのか、などの問題は医学的にも、さらに、社会的にも極めて重要な課題である。しかし現在の段階では、個々の発癌物質が癌の発生にどの程度、関与しているか否かは定かではない。我々は化学物質のもつ恩恵とリスクの狭間で、確固たる科学的根拠をもって発癌物質に対するリスクを説明し得る情報を持ち合わせていないのが現状である。しかも発癌物質には人工のみならず天然のものがあり、したがって、我々は発癌物質と共存しなければならないという大前提がある。

化学物質の発癌性は、ラットないしマウスを用いて最大耐量を含む高用量域での発癌性試験をもって同定され、その結果とさらに変異原性試験の結果を合わせてヒトへの発癌リスク評価を行っている。さらに、図1の如く、高用量域での発癌性は他の毒性と同様、用量相関曲線、即ちS字状曲線をもってみられることが証明されており、この曲線を低用量域に延ばすことにより発癌性のヒトへの外挿が行われてい

る。そして、この低用量域での発癌性は0にたどる曲線と理解されている。それは低用量域での発癌実験ではたとえ発癌物質であったとしても発癌頻度は極めて低く、自然発生腫瘍の発生頻度との間に統計的に有意差を見出しがたく、その発癌性を証明するのは不可能で、リスク評価においては発癌には閾値は存在しないという仮説が採用されているからである。したがって、このことが正しいかどうかを科学的に証明することが極めて重要な課題である。

2年間に亘る発癌性試験では、癌の有無をもって判定する定性的解析で結果を判定する。一方、ラット肝の前癌病変のマーカ―として胎盤型glutathione S-transferase (GST-P) 陽性細胞巣がわかっており、この発生個数をカウントすることにより定量的解析が可能である。したがって、実験期間が短縮された実験系におい

図1. 低用量域での発癌性の仮説：高用量域から低用量域への外挿

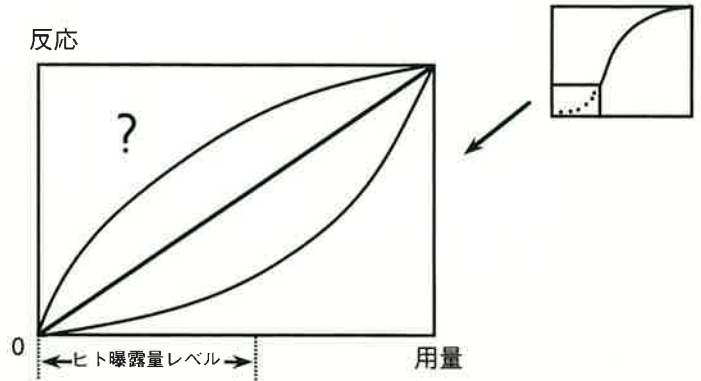


図2. ラット肝におけるGST-P陽性細胞巣の発生

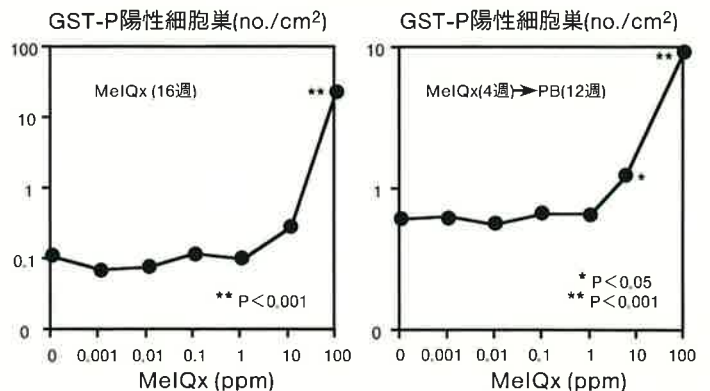


図3. 肝発癌リスク：MelQx低用量域における各種発癌マーカーの反応

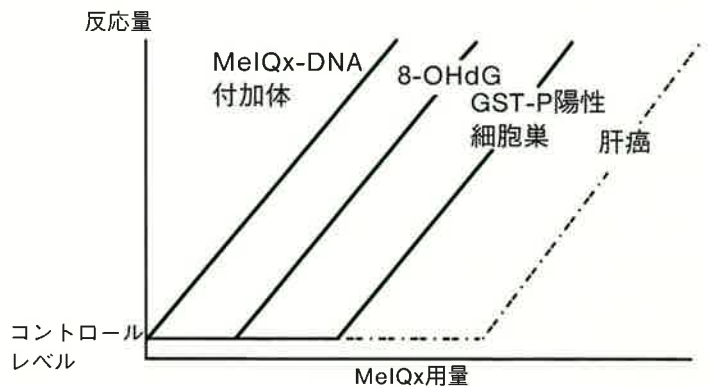


図4. 遺伝毒性発癌物質の低用量域での発癌

