

NEWS LETTER

No.26 Dec. 2000

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

がん予防対策推進における がん研究者の役割

大島 明

(大阪府立成人病センター調査部)



今年横浜で開催された第59回日本癌学会総会は、会長の黒木登志夫先生のお考えで、「原点から21世紀のがん研究を展望する」とのテーマのもと、すべてにわたって魅力的かつ刺激的な学会とする工夫がこらされていた。特に、パネルディスカッションは、「がん予防、難治性がんなどを原点に戻って考え直し、将来への展望を得るための討論の場」と位置付けられていた。パネルディスカッション6「がんを予防する

ために」にパネリストの一人として参加した私は、演題「1次予防と2次予防の現状と将来」のなかで、わが国のがんの実態に関するデータを示すとともに、わが国の検診偏重の対策に対する批判とたばこ対策推進の緊急性についての意見を述べた。今回担当の編集委員の西野輔翼先生から、がん予防研究会ニュースレターにも記事を書く機会を与えられたので、一部繰り返しになるが、がん予防対策推進におけるがん研究者の役割についての率直な思いを書かせていただくこととする。ご意見、ご批判をいただければ幸いです。

1. がん検診偏重のがん対策批判

わが国においては、「がん予防の決め手は早期発見」との考えが一般国民や衛生行政担当者だけでなく、基礎・臨床のがん研究者にも広く行き渡っており、これを反映して、多くの部位に対するがん検診が公衆衛生サービスとして地域や職場で実施されている。しかし、これらのがん検診が所期のがん死亡減少という成果をあげているとは限らない。その理由として、がん検診の効能 (efficacy) が無い、あるいは小さいこと、現実のがん検診の診断精度が低いこと、がん検診の受診率が低いこと、精検受診率が低いことなどを挙げるができるが、ここで最も問題となるのが効能である。わが国においては、がん検診を公衆衛生サービス

に取り入れるにあたって、事前に疫学的にきちんとしたデザインの調査研究により、その効能を確かめるという手順を踏んでこなかった。がん検診の死亡減少の有効性評価については、症例対照研究を中心に証拠が蓄積されつつあるが、新たな検診方法を施策として導入する際に欧米で標準的となっている Randomized Controlled Trial による評価は、わが国では未だに実施されておらず、実施を支援するための研究基盤が決定的に不足している。

このような中で、1998年3月厚生省老人保健推進費等補助金による「がん検診の有効性評価に関する研究班」(主任研究者：久道 茂東北大学医学部長) が報告書をまとめたが、厚生省老人保健課は、この報告書を「がん検診の有効性に関する情報提供のための手引き」として自治体や医師会に配布するにあたって、本報告書についての認識を示し、そのなかで「本研究班が議論しているような、科学の世界で『効果について完全な証明が得られているか否か』という状況と、行政施策を実施する際に求められる有効性を裏付けるデータのレベルは自ずから異なるものである。そのため、有効性について証明が十分にできているもの(胃がん、子宮頸がん、大腸がんに対する検診)はもとより、検診受診に係る生存率や地域の死亡率等のデータから効果が示唆されるもの(子宮体がん、肺が

目次

がん予防対策推進におけるがん研究者の役割 (大島 明)	1
発癌における一酸化窒素 (NO) の役割 (大島寛史・増田光治)	4
お茶に含まれるカテキン類の生物機能の高度化とその医療への応用 (上里新一)	5
点を結んで線を描こう——1次予防の具体策を求めて (小林 博)	7

ん、乳がんに対する検診)についても、住民一人ひとりの健康を確保する観点から、受診を希望する住民に広くその機会を提供することが、自治体に求められている」とした。

この文章は、証拠に基づく保健医療(Evidence-based Healthcare)を全く否定するものというべきものであるが、これに対する批判が、公衆衛生やがん予防の研究者から、あまりなされなかったのは、どう考えればよいのだろうか。Evidence-based という形容詞のついたMedicine, Public Health, Healthcareを提唱する研究者は多いのに、総論ばかりを述べて、具体的な課題に対して沈黙するのは、研究者としての役割を果たしていないといわなければならない。

がん学会の第3日目のミニシンポジウム「がん検診の問題と改善」では、わが国で開発されたヘリカルCTによる肺がん検診の有効性評価のための調査研究の重要性が議論されたが、研究者の側からきちんとした調査研究のデザインを提示してその実現を働きかけることが今こそ求められていると考える。ヘリカルCTによる肺がん検診について、早期肺がんを多数発見できるからその有効性はすでに明らかだとして、早急に普及すべきだと主張する研究者がいることに関しても、大いに疑問を感じる。いまや、がん検診による早期発見がもたらし得るoverdiagnosisの害は、neuroblastomaに対するマスキングやPSAを用いた前立腺がん検診ですでに具体的に明らかにされている。また、有名なMayo Lung Projectの長期間の追跡調査の結果もoverdiagnosisで説明できるとして、Overdiagnosis: an underrecognized cause of confusion and harm in cancer screeningと題するEditorialがJNCIに掲載されたのは記憶に新しいところである(92:1280-1282, 2000年8月16日号)。一方、9月5日の米国NCIのプレスリリースによると、ヘリカルCTによる肺がん検診の有効性評価に関して3000人の喫煙者を対象としてパイロット研究を開始するということである(<http://rex.nci.nih.gov/massmedia/pressreleases/lss.html>)。このニュースに接して、なぜ、これまで検討の時間は充分にあったはずなのにわが国では有効性評価のトライアルができないのか、まことに残念に思ったものである。わが国のがん研究者は、がん検診による利益と害に関する最新の情報を国民に発信して啓発するとともに、有効性評価の研究の必要性を説得する努力を払い、わが国のがん検診偏重の安易ながん

予防対策の軌道修正を図らなければ、国民からの信頼を失うことになるのではないだろうか。

2. たばこ対策推進の緊急性

1998年にわが国の肺がん死亡数は50,871人と胃がん死亡数(50,680人)を上回り、肺がんががん死亡のトップとなった。一方、米国では、1960年代からのたばこ対策がようやく功を奏して、1990年代に入って肺がん罹患率・死亡率が減少し、これに伴って全がん死亡率の減少が認められるようになった。このような事態を受けて、「21世紀における国民健康づくり運動(健康日本21)」(http://www.mhw.go.jp/topics/kenko21_11/top.html)では、初めてたばこが健康づくりの重要な要素としてあげられることとなった。1978年からの第1次国民健康づくり運動や1988年からの第2次国民健康づくり運動では、健康づくりの要素として「栄養、運動、休養」の3つがあげられるに過ぎなかったことに比べると、取り組むべき分野としてたばこが明示されたことは、わが国の健康づくりにおいて特記すべきことであり、「健康日本21」総論において、1次予防の重視、ならびに、個人主体の健康づくりを支援する環境整備が掲げられたことと並んで、わが国における保健予防対策の重要な変化であるということが出来る。

1999年11月に公表された健康日本21各論(案)たばこ分科会報告(案)では、「たばこ関連疾患は、特に、肺がんは最近増加傾向にあり、現在の喫煙状況を著しく改善しない限り、これらのたばこ関連疾患による死亡の減少は期待できない」との認識のもとに、「2010年までの目標としては、「成人喫煙率を全体として男女とも半減させ、特に、中高年の喫煙率の減少を促進し、若い世代の喫煙率の増加傾向を減少に転じさせる」、「未成年の喫煙をなくす」、「国民1人あたりのたばこ消費量を半減させる」という思い切った目標を掲げた。このような思い切った目標の実現には、禁煙支援や喫煙防止教育などの個人に対する働きかけに加えて、たばこ広告やたばこ自動販売機の制限、職場や公共の場所における喫煙の制限、たばこ税のアップなど環境の整備に向けての思い切った対策の実施が必須であることは、欧米先進国の経験から明かである。報告(案)では、「欧米先進国では、たばこによる疾病や死亡が1960年代に既に、現在の日本の状況であり、この頃より種々のたばこ抑制策(消費者に対する警告表示、未成年の喫煙禁

止や、公共の場所の禁煙、たばこ広告の禁止などの様々な規制や、たばこ税の増額など)を講じた結果、国民の喫煙率や一人当たりのたばこ消費量が低下した。その成果は最近になってようやく、男性におけるたばこ関連疾患の減少という形で現れつつある」と記述し、今後の対策の方向を示した。

問題は、このようなたばこ対策をどのようにして実現していくかである。たばこ分科会では、「喫煙と健康問題に関する報告書」(いわゆるたばこ白書、第1版:1987年出版、第2版:1993年出版)の改訂作業とともに、国際的なたばこ対策の取り組みの紹介に精力的に取り組むこととし、その上で、「成人喫煙率半減目標」を実現するための具体的な対策とその実現の過程を提言することとしていた。

WHOでは、多国籍たばこ会社の発展途上国への販売戦略や密輸など従来の対策では対応が不十分であった問題を、国際的に解決をはかるべく2003年にたばこ規制枠組み条約(Framework Convention on Tobacco Control, FCTC)を採択することを目指して着々と準備をすすめている。WHOの取り組みだけでなく、世界銀行も1999年に報告書「たばこ流行の抑制……たばこ対策と経済……」(<http://www.health-net.or.jp/kenkonet/tobacco/sekaiginkou/Title.htm>)を公表し、①たばこ税の引き上げ、②需要削減のための価格以外の手法(たばこの健康影響に関する研究結果の公表普及、たばこ箱への警告表示、たばこ広告と販売促進活動の包括的禁止、職場と公共の場所における喫煙規制など)、③ニコチン置換療法などの禁煙支援の普及、の3つを勧告した。

しかし、1999年2月に実施された厚生省による「喫煙と健康問題に関する実態調査」(http://www.mhw.go.jp/houdou/1111/h1111-2_11.html)によると、分煙や喫煙防止教育の推進に関しては70%以上の大多数が望むとしていたが、たばこの価格のアップとたばこ広告の規制については、それぞれ32%、51%が望むとしていたにすぎなかった。このような対策の必要性を世論に如何に訴えていくかが今後の重要な課題である。

たばこ分科会がこれらの作業にとりかかりつつあった真最中の、2000年1月25日の第10回健康日本21計画策定検討会の席上、突如事務局から「成人喫煙率半減目標」がたばこ業界や自民党政調会農林部会やたばこ・塩産業特別委員会などの反対にあっていることと、このままで

は「健康日本21」全体が認められなくなるおそれがあることが示された。その後検討会での議論はこの目標の取り扱いを巡って混乱し、結論が出せないまま2月10日の第11回の会合を最後に計画検討会は解散し、あとの議論は健康日本21企画検討会に委ねられることとなった。そして、2月17日の企画検討会で「反発されるものを入れるのは得策ではない」「実をあげることが大事だ」との議論がなされ、有識者や自治体関係者の委員からの反対の声を押し切って、24対8の大差で「成人喫煙率半減目標」は削除された。まことに残念なことであるが、この喫煙率半減目標の削除に賛成した委員の中には、公衆衛生やがん予防の研究者も含まれている。たしかに、喫煙率半減の目標はあまりにも野心的であったかもしれない。しかし、この「成人喫煙率半減目標」の削除によって、わが国たばこ対策の転換を迫る絶好の機会を失ったといわなければならない。なお、なぜか、健康日本21策定検討会と企画検討会の議事録は、他の審議会の議事録と異なり、厚生省のホームページ上で公開されていない。

わが国におけるたばこによる健康問題の大きさを考えるとき、今こそたばこ対策に真剣に取り組む必要があることは、多くの人が認めるところであるが、具体的な目標やこれを実現するための具体的な対策となると、現時点では必ずしも多くの人の賛成を得ることができるとは限らない。このような状況を打開するためには、医学会や医師団体が積極的なたばこ対策を提言することが必要であると考えられる。すでに、日本呼吸器学会（日本胸部疾患学会から改称）、日本がん疫学研究会、日本小児科学会、日本公衆衛生学会と日本肺癌学会の5つが積極的なたばこ対策に向けての提言、声明、宣言勧告などを行っている。また、坪井栄孝日本医師会会長は、ハーバード公衆衛生大学院院長との2000年新春対談のなかで、「日医が、たばこの害を何とか防ごうという活動に対して、組織としての関心が低かったという点では反省しております。今年からそれをアピールしていこうと考えています。それで、今、お聞きしたような、科学的な根拠をしっかりと出して国民を説得していくということも大事ですが、私には政府を説得していかなければならないという大きな仕事があります。」と語った（日医ニュース2000年1月20日号）。がんの分野におけるわが国最大の学会である日本癌学会も早急に、政府などに対してたばこ対策に積極

的に取り組むよう、勧告するべきであると考えられる。

3. たばこ対策推進におけるがん研究者の役割

わが国のたばこ対策を推進するための保健医療従事者としての役割は、まず第1に、たばこ離れの率先垂範があげられる。最近発表された日本医師会員喫煙実態調査結果によると、喫煙率は、男性27.1%、女性6.8%で、一般人口（男性52.8%、女性13.4%、1998年度喫煙と健康問題に関する実態調査）に比べて、約2分の1であった。しかし、欧米先進国における医師の喫煙率に比べると、はるかに高く、ロールモデルとしての役割の自覚がまだ不足しているといわなければならない。

第2の役割は、医療や検診の場などで接するすべての喫煙者に対して、禁煙するよう強く忠告し、必要なものに対して禁煙の支援の手を差し伸べることである。最近では、わが国においても、行動科学や薬理学の裏づけのある禁煙プログラムが開発されて利用できるようになっており、ニコチンガム・パッチを使うこともできるようになった。

そして、第3の役割は、すでに述べたように、たばこ対策のオピニオンリーダーとして、医学会や医師会など保健医療従事者の組織・団体が、政府などに積極的なたばこ対策をとるよう、働きかけることである。

しかし、がん研究者として、緊急に検討すべきことが他に2つある。その第1は、学会の禁煙化である。今年の日本癌学会は、黒木会長の強い指導性のもとで、「会場は禁煙」とされ、メディアにも大きく報道されたことは喜ばしいこと

であった。しかし、実際には、会場の正面や入り口などに喫煙コーナーが設けられ、このため会場内でたばこの煙に暴露されることが多く、新聞などにも「癌学会でたばこスパスパ」、「コーナーでそそくさプッハー」などの見出しで紹介されたのは残念であった。来年度の癌学会では、学会場内全面禁煙として、喫煙コーナーは設けずすべての灰皿を撤去し、喫煙は建物の外で、とすべきだと考える。

もうひとつ、がん研究者として早急に検討すべきことは、たばこ産業からの研究費の扱いである。毎年発行される喫煙科学研究財団研究年報（図書室から請求すれば入手できる）をみると、大学やがんセンターの実に多くのがん研究者が、この財団から研究費をもらっていることがわかる。この財団は、日本たばこ産業が運営しているもので、たばこ対策推進にブレーキをかけようとする会社のねらいは明らかである。この財団から研究費をもらうことで、たばこ対策推進に対する発言が甘くなっているとすれば、まことに残念なことといわなければならない。ちなみに、世界医師会のたばこ対策に関する声明（1997年修正）では「医学部、研究書、研究者はたばこ産業からの助成金を受けてはならない」と勧告している（http://www.wma.net/e/policy/10-30_e.html）。また、近く、日本医師会が、日本医師会員喫煙実態調査に続いて、具体的にたばこ対策に取り組む第2段として、翻訳・出版の作業を進めている Simpson, D.: Doctors and Tobacco (Tobacco Control Resource Center, London, 2000. www.tobacco-control.org からダウンロードできる) にも研究の助成をするたばこ産業のねらいについての記述がある。

たばこ産業が、マスコミを利用して、たばこの害がないとの情報操作をしてきた最近の例としては、IARCの受動喫煙と肺がんに関する協同研究をめぐるものがある。IARCがおこなった欧州に

癌学会でたばこスパスパ

横浜市で4日から始まった日本癌学会の会場の一角に喫煙コーナーが設けられ、集まったがん研究者の一部が禁煙をくゆらせる光景が見られた。

「今年の癌学会は、黒木登志夫会長の「癌学会は当然、禁煙」という意向でと吸う参加者もいた。」（高木 昭年）

癌学会も禁煙です

長の強い意向もあって禁煙が決まった。とはいえ、発表前の緊張をほぐすために一服したい人もいる。どうしても我慢できない人のために、ロビーの片隅やエレベーターホール内に喫煙コーナーを作った。が、灰皿は人通りの多い場所にあたり、周囲には禁煙啓発のポスターが張ってあったり、居心地はあまりよくないらしく、吸い終わるとそそくさと立ち去る人が多い。

黒木会長は「喫煙コーナーではなく、医師の禁煙教育コーナーです」と話す。しかし、屋外に出て堂々と一服したり、トイレでこっそり喫煙したりする不心得者もいて、そう簡単に「医師の不養生」返上とはなりそうにない。

1/5 AP
コーナーでそそくさ「プッハー」

発癌における一酸化窒素 (NO) の役割

おける肺がんの症例対照研究の大規模な協同調査は、家庭や職場での受動喫煙により肺がんのリスクが16%増加した(オッズ比の95%信頼区間: 0.93-1.44)ことを示した(J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1440-50、1998年10月7日号)。この結果をこれまでの研究結果と総合すると、受動喫煙は低レベルとはいえ肺がんの原因であると結論することができる。これに対して、たばこ会社は、この研究に対する強力な情報収集活動によって論文発表前にメディアに意図的なリークを行い、1998年5月に「受動喫煙は肺がんの原因ではなく肺がんの予防になるという研究結果が得られたが、WHOはその発表を抑えている」とする報道が行われ、このニュースが瞬時のうちに世界中を駆け巡った(Lancet 2000; 355: 1253-59)。1998年2月に設置された厚生省の「21世紀のたばこ対策検討会」において、たばこ業界の委員がこの情報を紹介し、受動喫煙の健康被害に関して疑問を呈したことは注目に値する(第3回検討会、1998年4月22日、上記のJNCIに論文が掲載される6ヶ月も前に詳しい情報を得ていたことに注意、厚生省ホームページ審議会議事録(<http://www.mhw.go.jp/shingi/s9804/txt/s0422-1.txt>)参照)。また、最近の報道によると、日本たばこ産業は、WHOたばこ規制枠組み条約をめぐる国際公聴会で、たばこ広告の全面禁止やたばこ課税の引き上げなどの主要項目に全面的に反対の立場を表明している。

このように、たばこ産業の存在はわが国の国民の健康の向上を図る上で大きな障碍となっている。そのたばこ産業から研究助成を受けることに対して、わが国でも近いうちに社会から厳しい批判の目が向けられるようになることは間違いない。この問題に関してがん研究者は早急に真剣な検討をする必要があると考える。

日本がん予防研究会開催予定

第8回日本がん予防研究会(代表世話人・田島和雄 愛知がんセンター研究所疫学部部長)は2001年7月12日(木)、13日(金)の2日間、名古屋駅ツインタワーにて開催致します。

お願い

一般会費(年会費5,000円)未納の方は郵便振替用紙にてお支払い方宜しくお願い申し上げます。退会希望の方はご一報お願い申し上げます。

賛助会員を募集しております。賛助会費は年間10万円ですが、賛助会員は個人会員3名分の年会費が免除されます。

大島 寛史
(WHO国際癌研究
機関、内因性発がん
リスク部門部長)



増田 光治
(京都府立医科
大学生化学教室、
助手)



はじめに

感染や炎症によって、白血球やマクロファージなどの免疫細胞が活性化されると、NOをはじめ多種多様な活性酸素・窒素種(superoxide、過酸化水素、次亜塩素酸など)が生成される。これらの活性種は、生体の一次防御として、外敵生物や侵入物質を攻撃するために生成されるが、慢性的に過剰に生成されると、自身の正常なDNAや組織に傷害を起し、癌化のイニシエーションやプロモーションを促進する可能性が有る。従って、感染、炎症をうまくコントロールすることにより、癌化を抑制する事が可能なはずである。

NOおよびその誘導体によるDNA傷害と蛋白質修飾

炎症部位で生じるNOとsuperoxide(O₂⁻)は、ラジカルラジカル反応によりperoxynitrite(PN, ONOO⁻)

を生成する。このPNは、強力な酸化剤であり、かつニトロ化剤でもあり、炎症による組織傷害の原因物質であると考えられている。仔牛胸腺DNAをPNと反応させると、濃度依存的に8-nitroguanine(8-NG)が生成し、生体内で高濃度(> 10mM)に存在する二酸化炭素によりその生成は促進された。DNA中の8-NGは、生理条件下で容易に脱プリン化し、DNA複製に伴い、GCからTAへの変異を誘発する。培養細胞をNOとO₂⁻に同時に暴露させるか、単離した炎症細胞をリポ多糖やinterferonで活性化させるとDNA鎖の切断が観察される。一酸化窒素合成酵素(NOS)阻害剤、もしくは、NOやO₂⁻の捕獲剤(hemoglobin, SODなど)を加えると、DNA鎖の切断が阻害されることから、細胞内で発生したNOとO₂⁻からPNが生成されて、核内のDNAに傷害を起すと考えられる。

この様なDNA鎖切断があると、poly(ADP-ribose)polymerase(PARP)が活性化される。PARPは、NAD⁺を基質として、核蛋白質にADP-riboseのポリマーを生成する。このPARPの過度の活性化は、細胞内NAD⁺を枯渇させ、ATPを合成できなくし、細胞を死滅させる。このNOとO₂⁻からのPNの生成、DNA鎖の切断、PARP活性化、細胞死という経路は、腫瘍形成のみならず、神経細胞や臓器細胞の関与する病態(Parkinson氏病、糖尿病など)でも重要である。

最近、NOSは、NOではなくNOの1



電子還元物質である nitroxyl(NO⁻)を生成しているという報告がある。また、NO⁻は、NOから様々な経路を経て生体内で生成される可能性がある。そこで、NO⁻を遊離する Angeli's salt を用いて DNA 傷害を調べたところ、NO⁻は、濃度依存的に DNA 鎖を切断し、また、酸化傷害のマーカーである 8-oxoguanine(8-OG)の生成を増加することが分かった。さらに、NO⁻は、過酸化水素と遷移金属イオンの存在下で、還元剤として作用し、hydroxyl radical (HO[•])の生成を触媒する。今後さらにNO⁻の生理的役割を研究する必要がある。

炎症部位で、好中球により分泌される myeloperoxidase(MPO)は、過酸化水素とClイオンを基質として、次亜塩素酸(HOCl)を産生する。HOClは、NO₂⁻と反応して、強力なニトロ化剤である nitryl chloride (NO₂Cl)を生成する。また、MPOは、過酸化水素とNO₂⁻の存在下で、NO₂様のニトロ化剤を生成する。これらの活性窒素酸化物は、蛋白質の tyrosine 残基をニトロ化するだけでなく、DNAやRNAの guanine をニトロ化し、8-NGを生成する。同様に、我々は最近 HOCl や MPO と guanosine の反応により、8-chloroguanosine (8-CIG) が生成されることを見いだした。8-OG、8-NG および 8-CIG は生体における酸化、ニトロ化、クロロ化による DNA 障害のマーカーになりうる。

種々の活性窒素種は、蛋白質中の金属原子や cysteine、methionine、tyrosine と反応することにより蛋白質の機能を活性化したり、阻害したりする。発癌に関連した蛋白質だけでも、NOによる Ras 蛋白質の活性化、p53 蛋白質、caspase の阻害などの例がある。

NOS 阻害剤および NO 捕獲剤による発癌予防

徳田、西野らは、SENCAR マウスの皮膚二段階発癌モデルを用いて、NO や PN が、イニシエーション活性やプロモーション活性をもつことを示した。我々は、APC^{min} マウスの小腸や大腸に多発する腺腫に、iNOS が発現していることを見いだした。iNOS はヒトの大腸腺腫や癌でも発現しており、p53 遺伝子の GC から AT への突然変異との関連が示唆されている。そこで、我々は、APC^{min} マウスに NOS の阻害剤である aminoguanidine を投与したり、NOS の基質である arginine の欠乏したアミノ酸合成飼料を与えて、腺腫の生成への影響を見たところ、小腸における腺腫発生が著しく抑制されることを

見いだした。同様に、iNOS をノックアウトした APC^{min} マウスでは、腺腫の生成数、大きさ共に著しく減少した。このように、NO の産生を抑制したり、NO や PN の捕獲剤などにより発癌の予防ができるかどうかの研究が現在様々な動物モデルで広範囲に行われている。

NOS はヒトの様々な癌で発現しているが、その生物学的意義についてはあまり明らかでない。今後、さらに発癌過程における NO の役割が解明され、癌の予防や治療に役立つことを期待したい。

お茶に含まれるカテキン類の生物機能の高度化とその医療への応用

上里 新一

(関西大学工学部 生物工学科 医薬品工学研究室)

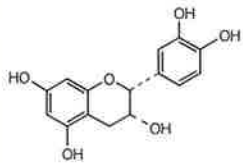


日本人に広く親しまれている緑茶にはポリフェノールの一種である(-)-epicatechin (EC)、(-)-epigallocatechin (EGC)、(-)-epigallocatechin gallate (EGCG) などのカテキン類が高含量でふくまれている。これら化合物群が発がん予防効果を示すことは疫学調査や動物実験で明らかにされている¹⁾。また、近年、高血圧、動脈硬化、糖尿病、肥満などのいわゆる生活習慣病に対しても予防効果が認められ、その効用は広く人々の注目を集めることとなった²⁾。最近、(-)-EGCG ががん細胞の増殖に関わる血管新生³⁾や、テロメラーゼ活性を阻害すること⁴⁾、また、転移時に関与するウロキナーゼを阻害すること⁵⁾、などが報告され、試験管レベルではあるが、がん予防作用に関してその多様な機序の存在が知られることとなった。筆者がカテキン類に興味を持ち、研究に着手するきっかけになったのは、これらが動脈硬化症進展に深い関わりをもつマクロ

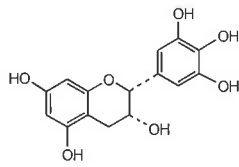
ファージの泡沫化を強く抑制し、主成分である(-)-EGCGの*in vitro*試験におけるその阻害強度は動脈硬化治療薬プロブコールの約1000倍にも達することを知ったからである。

一方、(-)-EGCGは、お茶として経口摂取してもその殆どが腸内フローラで分解される。また、分解されずに腸から吸収される残りの数%も1~2時間後には最大血漿中濃度ピークを示し、その後速やかに尿や胆汁に排泄されてしまうことが知られている⁶⁾。その血漿中ピーク出現時間は他のポリフェノール種、ケルセチン(4時間前後)、ゲニステイン(6~7時間)に比しかなり早い⁶⁾。また、放射性同位元素で標識した(-)-EGCGを用いたラットによる詳細な実験では、経口摂取後わずか0.2%前後の(-)-EGCGが分解されることなく腸より吸収されたにすぎない、との報告もある⁶⁾。このような体内動態の問題のため、カテキンのもつ有益な活性が生体内で十分に再現されていない可能性が高いように思われる。この原因の一つにカテキンの親水性の高さが挙げられよう。筆者は茶カテキンの主成分の一つ、(-)-EGCを選び、この3位に選択的に脂肪酸を導入して脂溶性を賦与することによってその細胞内移行性、生体組織内移行性を高めることができれば、カテキンの元来もつ多彩な生物機能をなお一層活用することができるのではないかと考えた。そこで、脂溶性をコントロールしつつ様々なタイプの脂肪酸を(-)-EGCに導入し、得られた化合物につき、発がん予防効果を調べることで化合物評価を行うことを企図した。まず、*Aspergillus niger*(コウジカビ属)由来の酵素を利用した既報の方法⁷⁾に改良を加え、(-)-EGCの3位に種々なタイプの脂肪酸を導入することを計画した。その結果、3-*O*-butyryl(-)-EGC生成率を向上(収率46.7%)させることができたが、それ以上の長さの脂肪酸は導入することはできなかった。そこで、汎用性のある方法を確立すべく、化学反応による導入を試みた。即ち、トリフルオロ酢酸存在下、脂肪酸塩化物による(-)-EGCのエステル化反応を実施したところ、一工程で3位位置選択的に脂肪酸を導入することが分かった⁸⁾。そこで本法を利用して炭素数4個~18個の直鎖状脂肪酸導入体計8種類を合成し、発がん抑制試験の評価を実施した。まず、化合物につき、*in vitro*一次評価としてEpstein-Barrウイルス(EBV)潜在感染ヒトリンパ芽球

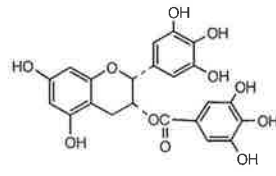
NEWS LETTER



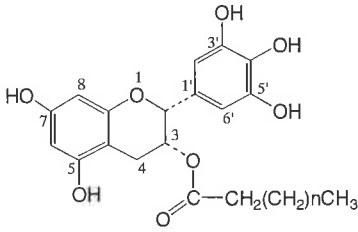
(-)-epicatechin (EC)



(-)-epigallocatechin (EGC)

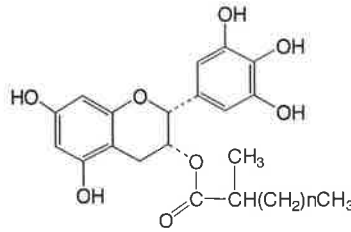


(-)-epigallocatechin gallate (EGCG)



n=5 3-O-octanoyl-(-)-EGC

n=7 3-O-decanoyl-(-)-EGC



n=5 3-O-(2-methyloctanoyl)-(-)-EGC

n=7 3-O-(2-methyldecanoyl)-(-)-EGC

様細胞株Raji細胞を用いたEBV初期抗原発現抑制試験⁹⁾を実施し、TPAにより誘導される発がんプロモタ活性を抑制する効果を指標に、スクリーニングを実施した。その結果、炭素数8個と10個の直鎖状脂肪酸を導入した3-O-octanoyl-(-)-EGCと(-)3-O-decanoyl-EGCに(-)-EGCGを凌駕する強い抑制活性を認め⁸⁾。そこで、次に8個-10個付近の炭素数を持つ直鎖状以外のタイプの脂肪酸を(-)-EGCに導入し、発がん抑制化合物の構造の最適化を試みた。即ち、常法にしたがって合成した分岐状脂肪酸導入体、フェニル基挿入脂肪酸導入体、1, 4-フェニレン基挿入脂肪酸導入体、各2種類につきそれぞれEBV初期抗原発現抑制試験を実施した。その結果、炭

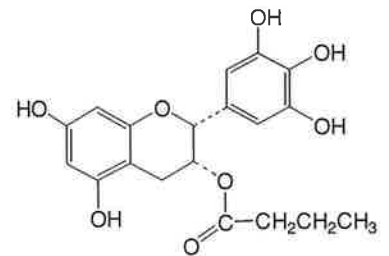
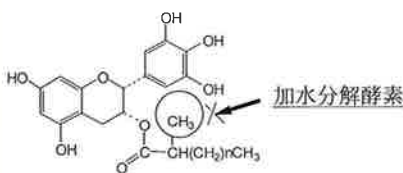
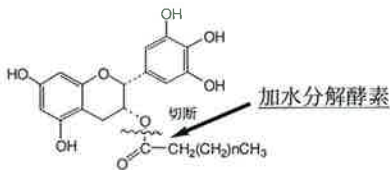
素数9の分岐状脂肪酸を導入した3-O-(2-methyloctanoyl)-(-)-EGCと炭素数11の分岐状脂肪酸を導入した3-O-(2-methyldecanoyl)-(-)-EGCに前述の2化合物に勝るとも劣らない抑制活性を認め⁸⁾。そこで、以上のEBV初期抗原発現抑制試験で強い抑制活性の認められた4化合物について*in vivo* DMBA誘発マウス皮膚二段階発がん試験¹⁰⁾を実施した。即ち、初めに雌ICRマウスの皮膚に発がん物質としてDMBAを塗布し一週間後各週2回被検物質とTPAを塗布した(各被検物質に対し3匹用いた)。これを20週目まで継続して実施し、皮膚上に発生するパピローマのマウス一匹当たりの数を求めた。その結果得られた各化合物のコントロール(TPAのみを塗布し、被検物質は塗布しない場合のパピローマ出現率を100%とする)に対するパピローマ出現率を求めた。直鎖状脂肪酸導入体には茶カテキン類(パピローマ出現率48.0-59.2%)に勝る抑制活性を示すものはなかった。これに対し、2位にメチル基をもつ分岐状脂肪酸導入体3-O-(2-methyloctanoyl)-(-)-EGCと3-O-(2-methyldecanoyl)-(-)-EGCの場合は出現率23.4-27.5%で、もとの茶カテキン類を遙かに凌駕する抑制活性を示した。この原因として次のように推察している。即ち、左下図に示すように分岐状脂肪酸導入体の場合、その2位メチル基による立体障害の影響で生体内エステル加水分解酵素による性急な分解が回避されたため、継続的に皮膚表面から組織

内へ移行し、活性を発揮し続けたのであろう。このように、分岐状脂肪酸の導入法は脂溶性を向上させて体内動態を改善し、その生体内での活性を高度に発現させる目的には効果的で、今後、カテキン分岐状脂肪酸導入体の、発がん予防剤、抗動脈硬化剤、肝保護薬などへの応用を目指して研究を進めていきたい。更に、本法は、その心筋梗塞、脳梗塞、発がんなどの予防活性で最近特に注目を集めている水溶性ビタミンの一種、アスコルビン酸、の物性改善にも応用できると考え、その誘導体を創製し評価を進めている。

次に、(-)-EGCに酪酸を導入して得られた3-O-butyryl-(-)-EGCにつき、大腸がん増殖抑制剤としての可能性を検討している。簡単にふれてみたい。

(-)-EGCは、当研究室で実施したヒト大腸がん細胞HCT-116増殖抑制試験で、強い抑制活性を示した(IC50 10 μ M前後)。故に、3-O-butyryl-(-)-EGCを経口摂取すれば、腸粘膜に内在する酵素によって加水分解を受けて遊離した酪酸が、がん抑制遺伝子p21^{WAF1}の発現を促進することで、(-)-EGCとともに大腸がん細胞の増殖抑制効果を強く発揮するのではないかと予測している。今後、3-O-butyryl-(-)-EGCの動物実験における効果を調べ、大腸がん治療剤としての可能性を模索していきたい。

最後に、過去に創薬を経験し、現在がん予防研究に携わって気づいたことを、2点述べさせていただきます。投稿論文或いは学会等でしばしばがん化学予防薬投与試験の結果の再現性が問題とされている。水溶性の乏しい化合物やペプチド性化合物でよく経験することであるが、同一化合物でありながら結晶形の種類、非定型晶の混入度、粒度分布、調製法(乳濁、懸濁)などによってその経口吸収性は大きく変化することがある。更に、経口吸収率が低い場合、その値が個体別によっても大きく変動



3-O-butyryl-(-)-EGC

するのをしばしば経験する。このような場合、動物実験に先立ち化合物の最適投与形態を確立する必要があるように思われる。また、経口吸収性を向上させるために、プロドラッグ化などで物性の改善を図ることも一法であると考えている。もう一つの問題は、動物種差についてあまりふれられていないことである。創薬では一般毒性試験にマウスやハムスターのような齧歯類の他非齧歯類でのデータが要求される。実際、マウスやイヌなどの種差によって、経口吸収性のみならず、代謝経路、代謝物さえも大きく異なることもしばしばである。また、生物活性が種間で100倍のオーダーで異なることも経験している。その場合、ヒトはマウスタイプかイヌタイプかが議論の大きな対象となる。従って、がん予防研究で見いだされた化合物をヒトの臨床を目指して評価する際、齧歯類のみで明らかにされた代謝経路に基づいて、最適投与スケジュールを議論するのはかなりの危険性をともなうように思われる。大動物を扱うには確かに膨大なコストと手間を必要とする。今後この種差の問題をどのように解決するか、検討すべき重大な課題であると考えている。

謝辞

今回紹介した研究は京都府立医科大学西野輔翼教授、徳田春邦助手との共同研究の成果である。この場をお借りして謝意を表したい。

引用文献

- 1) 黒田行昭・原征彦, お茶はなぜからだによいのか(裳華房、1999)に記載の引用文献を参照
- 2) Cao, Y.; Cao, R., *Nature*, 1999, 398, 381.
- 3) Naasani, I.; Seimia, H.; Tsuruo, T., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1998, 249, 391.
- 4) Jankun, J.; Selman, S. H.; Swiercz, R.; Skrzypczak-Jankun, E., *Nature*, 1997, 387, 561.
- 5) 宮澤陽夫・仲川清隆・浅井明, *化学と生物*, 2000, 38, 104.
- 6) Kohri, T.; Matsumoto, N.; Yamakawa, M.; Nanjo, F.; Oku, N.; Hara, Y., *Abstracts of Papers*, p98 Chemistry and Health Promotion 2nd International Conference on Food Factors, Kyoto, Japan, Dec. 1999, 12-17.
- 7) Sakai, M.; Suzuki, M.; Nanjo, F., *Japanese (JP) Patent* 6-279-430.
- 8) Uesato, S.; Kitagawa, Y.; Hara, Y.; Tokuda, H.; Okuda, M.; Mou, X.Y.; Mukainaka, T.; Nishino, H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 1673.
- 9) [a] Ito, C.; Itoigawa, M.; Funikawa, H.; Tokuda, H.; Okuda, Y.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Nishino, H., *Cancer Lett.* 1999, 138, 87. [b] Ito, C.; Itoigawa, M.; Furukawa, H.; Ichiishi, E.; Mukainaka, T.; Okuda, M.; Ogata, M.; Tokuda, H.; Nishino, H., *Cancer Lett.* 1999, 142, 49.
- 10) [a] Verma, A.K.; Shapas, B.G.; Rice, H.M.; Boutwell, R.K., *Cancer Res.* 1979, 39, 419. [b] Verma, A.K.; Slaga, T.J.; Wertz, P.W.; Mueller, G.C.; Boutwell, R.K., *Cancer Res.* 1980, 40, 2367.

点を結んで線を描こう ——1次予防の具体策を求めて

小林 博

(財)札幌がんセミナー(北大名誉教授)



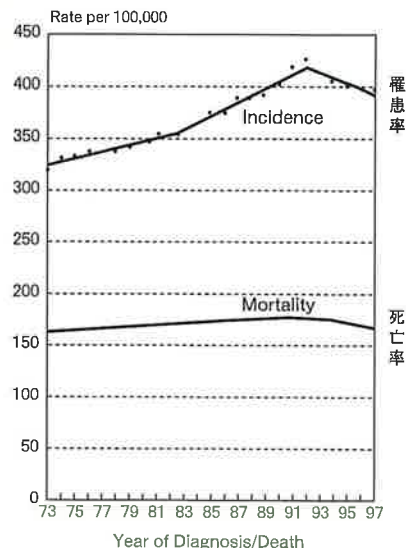
アメリカのがんの罹患率がここ数年低下の傾向にある。これは私共がん研究者にとっては大きな驚きであり、また大きな教訓であった。いかに手強い相手でも、やれば出来るんだということの実証でもあった。

ただこの事実をまだ知らないがん研究者が少なくないし、知っていてもこれに注目しようとしないう人も多いのではないだろうか。

がんの死亡率がアメリカで減ってきていることは数年前から知られていた。これは診断・治療の進歩によるものであろう。一方、わが国のがん死亡率は女性でいくらか低下の傾向であるが、男性は横ばいであり男女合わせると増減ははっきりとはみえてこない。これに比べるとアメリカのがん死亡率は男女とも明らかな低下傾向を示している。

そして今度は前述のがんの罹患率自体の低下である。このことは、日米の「がん戦争」の勝負が完全についたことを示しているといってもよいだろう。アメリカはいまや軍事・経済で世界をリードするだけでなく、がん対策についても一人がちの状態である。

この日米差の原因は一体何なのだろうか? 基本的にはアメリカでは個々の成果を一つの大きなプロジェクトにまとめていく体制が出来ているのに対し、わが国は個々の成果を一つの大きな構想に持っていくシステムが全く出来ていない、つまり戦略がないからではないか? これを称して「点を点を線で結んで一つのデザインを描こうとする体制はアメリカ



にはあるが日本にはない」といえるのである。

もっと具体的にいうと、アメリカのがん対策が効果をあげた原因はかつて1980年代に始まった「ヘルシーピープル2000」の計画にある。UCLAのプレスロー博士が発表した「生活習慣がその後の疾病にどのように結びつくか」という学術論文の精神を、当時のマッケガバン氏を代表するアメリカ政府がすぐにとりあげ、これを全米運動に広げていったのであった。この計画の成果が数年来ようやくがん罹患率の低下として現れてきたのである。

それでは、この全米運動とは何か特別なことをしたのだろうか? 要は生活習慣病対策を行なっただけのことである。大きな柱の一つは禁煙対策でこの運動により禁煙率は大幅に減少した。われわれのつき合うアメリカの友人たちも喫煙をするものはまづいなくなるほどだった。アルコールもあまり飲もうとはしない。また、好物であるはずのピフテキも一カ月に一、二度に抑え、そのあとの甘い菓子も昔のようにあまり摂ろうとはしない。しかも野菜・果物をたくさん摂るようにしている。また運動をする、マルチビタミンをとるなど心がける人も多くなった。こうした動向は健康に向かったの人々の強い意識の変革がもたらしたものである。たったこれだけのことで、いかなれば健康作りのムードが盛りあがり一般への健康教育としての成果があらわれて、アメリカのがん罹患率は減ってきたのである。

ところがわが国ではどうだろうか? 「予防にまさる治療はない」の格言は古くからありながら、アメリカのような健康にかかわる変革のムードはなかなか盛