

# NEWS LETTER

No.3 Mar. 1995

Japanese Society For Cancer Prevention

日本がん予防研究会

## がんの化学予防について考える

早津 彦哉  
(岡山大・薬)

平成6年10月に名古屋で開かれた、がん学会総会でのシンポジウム「がんの化学予防」で司会をした際に、開始の言葉としてしゃべった内容を、かいつまんでまとめてみた。

がんという現象を海に浮かんだ氷山にたとえてみると、予防の重要性とともに、そのサイエンスとしての難しさがよくわかる。図1はイタリアのDe Floraが描いたものにに基づいている。治療は、海上に見える癌組織を大砲で打ち崩すのに対し、予防の方は、水面下に潜っているがんの初期の大きな氷の根っこに向かって、“どうしてやろう”と迷いながら構えている。

近年がん化学予防の研究は活発化しつつあり、1994年アメリカがん学会年會では関連演題数が86、日本癌学会総会では68の多さを数える。アメリカでは、高リスクの人達に対する特定薬剤試行投与が、大きな規模で行われつつあるが、日本では未だこのような試行は、ごく小規模で行われている段階である。アメリカでの、タモキシフェンの乳がん予防投与は、副作用として卵巣がんを起すことがわかり、参加希望者の募集を一時中止した。さらに、最近タモキシフェンには大腸がんを起す性質もあることがわかり、どのようにこのがん予防試験を続けていくか、政府をも巻き込んで論議されている [Nature, 369, 515 (1994)]。

論点は、少し位のデメリットがあってもメリットがそれをはるかに上まわればよいではないか、ということらしい。

私には、このように合成化学物質を、予防薬として長期(一生)投与するのには不安がある。この「化学予防」の科学は、もっと時間をかけて、ゆっくり進める

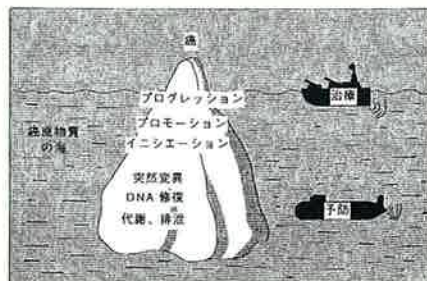


図1. がん冰山を攻める (De Flora, 1992,による)

べき科学ではないかという気がする。副作用が全くないとわかっているものを、人々が自然な形で、知らず知らず利用するというのが理想である。これに近い実例が、ムシ菌の予防のためのフッ素入りの歯みがき、ないしはフッ素入り水道水であろう。とくに、歯みがき剤の場合は、飲みこまないため、消化管へ入ってくる量は殆どなく、それでいて予防効果があることが、研究で確認されている。イギリスでは、歯科医師の数が減少しつつあるとのことである。がんの予防が成功して、がんの医師、研究者の数が減るような世の中が来るのだろうか。

人々が普通に食べている食べ物の中から、がん予防効果のあるものを見つけ、その有効な機構を明らかにし、その上で、そのような食べ物をなるべく多く摂取することを、国民にすすめていくことが大切なのではないか。私自身、薬学畑の人間としては、食物中の有効な成分を化学物質として認識して、その予防機構を明らかにする、という守備範囲を受け持たたいと考えている。

## 過酸化脂質と発癌

岡田 太

(北海道大学・医学部・癌研究施設・細胞制御部門)

過酸化脂質とこれに関わる要因が発

癌を促進する場合のあることを示し、その予防を考えてみたい。一般に脂質の過酸化は、細胞膜の不飽和脂肪酸に活性酸素( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ ,  $OH\cdot$ )が作用して脂質ラジカルを形成し、さらにこれがperoxyradicalと反応することによって反応性に富んだ物質を作り出すことをさしている。脂質ラジカルの多くは、活性酸素に比べて比較的寿命が長く、細胞膜や核酸への障害作用も長期にわたっているようである。このような脂質過酸化を過度に生じる場合や、脂質過酸化の結果生じる過酸化脂質によって起きる障害が適切に修復されない場合には、発癌を含むさまざまな疾患の原因になると考えられる。生体内で過酸化脂質が生成・増加する要因には、脂肪の過剰摂取・過酸化脂質の摂取のほか、酸素呼吸の結果生じる活性酸素や、体外から取り込んだoxidantによる場合がある。

過度な脂肪の摂取は、発癌と深く関わっているようである。実験的にはマウス・ラットの食餌の脂肪含有量を増加させると、発癌頻度が増加する。これは食事内容の急激な西洋化(主に脂肪摂取)を行った日系移民の癌罹患率にも反映していると考えられる。たとえばハワイの日系移民の乳癌罹患率は、日本人に比べ約4倍、ロスアンゼルス市の日系人一世・二世の大腸癌罹患率は、ともに日本人の3倍に達するという報告がある。

生体に取り込まれた脂質は、過酸化反応の過程でさまざまな毒性物質を産生し、脂質のみならず核酸や蛋白質をもその標的として作用する。過酸化脂質は、それ自体がDNA鎖切断、塩基損傷などのDNA損傷を引き起こす。また反応産物のひとつマロンジアルデヒドは、突然変異原物質であり発癌との関連も多くの実験で示されている。

活性酸素はここまで述べてきたような脂質過酸化を促進するだけでなく、それ自体が発癌のイニシエーション、プロ

モーションそしてプログレーション（癌細胞の悪性化の進展）の過程にも関与すると思われる。これは、活性酸素が大腸菌から哺乳類細胞に至るまで突然変異を起こすことや、哺乳類細胞において染色体異常やsister chromatid exchange (SCE)を誘発することからも想像される。近年Pryorらは、化学発癌のイニシエーションの機序の60%が活性酸素によって説明できると言っている。また既知にプロモーターのTPA (12-O-tetradecanoyl-phorbol-13-acetate)と同様の発癌プロモーター作用を酵素・基質反応あるいはヒト好中球由来の $O_2^-$ にあることが見出され、プロモーターの多くは、antioxidantの酵素活性を抑制することから活性酸素にはプロモーター作用があると考えられている。さらに最近、異物反応細胞由来の活性酸素( $H_2O_2$ ,  $OH\cdot$ )が、マウス退縮型癌細胞の悪性化進展（生体内増殖性の亢進、転移・浸潤能の増加、免疫抑制因子の産出増加など）を促進させたり、活性酸素スカベンジャーの遺伝子導入したヒト黒色腫細胞は、悪性形質を喪失する実験などから活性酸素は、イニシエーション・プロモーションを促進するだけでなく、発癌後期に当たるプログレーションの過程にも関与することが明らかになってきた。

以上のような過酸化脂質やこれの促進要因としての活性酸素の発生を抑制すれば発癌は予防されると想像される。これには第一に過度の脂肪摂取を控え、第二に活性酸素の発生を抑制することが含まれる。活性酸素は、我々が酸素呼吸をするだけで一定の割合で生じるし、炎症部位には炎症細胞から比較的高濃度で持続的に発生する。活性酸素の発生がやむを得ない場合、これに拮抗するscavengerを組織に誘導あるいは適量存在させれば発癌は予防できると考えられる。NCIのchemoprevention branchのC.W.Boone博士は、癌の化学予防薬剤に関する分類を次のようにしている。①突然変異を抑制、阻止できる薬剤 ②プロモーションあるいは増殖を阻止する薬剤 ③突然変異とプロモーションの双方を阻止する薬剤 ④機序がまだはっきりと分かっていない薬剤の四点を挙げている。いずれも活性酸素スカベンジャーやantioxidantが該当すると考えられ、さまざまな臨床トリアルが行われている。現在行われている投与法は、比較的大量のantioxidantsを経口投与しているが、一部のトリアルでは発癌の抑制が見られないという報告もある。ただ単に外因的に大量投与するのではなく、生体に必要量を誘導させる方法や、外因的に投与する場合は至適投与量を決めなければならぬ。いずれにしても現時点では、薬剤の選択、投与量の決定などの実験結果を積み重ねてゆく大切な時期に当たると思う。今後出される結果をもとに近い将来antioxidantsによる癌の化学

予防に大いに期待したい。

参考文献

- 1) Dargel, R. Lipid peroxidation-a common pathogenetic mechanism?, Exp. Toxic. Pathol., 44: 169-181, 1992.
- 2) 岡田 太, 細川真澄男, 小林 博: 発癌と過酸化脂質, Geriat. Med., 32 (9) : 1037-1044, 1994.

## がん予防の研究についての所感

大島 明

(財)大阪がん予防検診センター

わが国のがん死亡率の推移を年齢階級別にみると、大ざっぱにいうと、男で不変、女ではやや減少の傾向にある。がん死亡の推移には、かつての結核死亡や脳卒中死亡のような激減はみられていないし、このままでは期待できそうにない。がんの基礎研究や臨床研究の華々しい進歩の一方で、わが国のがん対策は、がん死亡率の推移でみる限り、これまで、はかばかしい成果をあげているとは到底いうことができない。がんの実践的研究に従事するものとしては、このことをまずおさえておく必要がある。

わが国のこれまでのがん予防対策を総論的にみると、2次予防の検診を重視し喫煙対策をはじめとする1次予防対策を軽視してきたこと、そして、がん検診をとりいれるにあたって事前にその有効性をRandomized Controlled Trialのようなきちんとしたデザインの調査研究で確認しなかったことという2つの特徴を有している。急増する肺がんに対しても、1987年度から肺がん検診を事前にその有効性を確かめることなく老人保険事業に導入したが、喫煙対策は殆ど何もおこなわなかった。その結果、わが国の成人男性の喫煙率は約60%と先進国の中で異常な高さにとどまっており、1993年には、胃がんにかかわって肺がんが男性のがん死亡のトップの座を占めるという事態を招いてしまった。

「日本がん予防研究会」の研究活動にあたっては、上記のわが国のがん予防対策の経緯からの学習として、是非次の2点をお願いしたい。第1点は、喫煙対策

を無視しないことである。ようやく、わが国でも、厚生省はたばこ行動計画を策定し、喫煙指導や喫煙防止教育などの健康教育を充実させるとともに、たばこ離れへ向けての社会的支援のための種々の環境的アプローチに取り組もうとしている。研究者の側においても、喫煙対策が他では代替不可能ながん予防対策の主要な柱であることを認識して、この分野への研究費と研究者の投入に理解を示してほしい。具体的には、基礎医学、臨床医学、疫学の研究に加えて、今後は、健康教育学、健康心理学、保健行動科学などの動員が必須であると考えられる。第2点は、きちんとRandomized Controlled Trialの実施である。わが国の化学予防の研究は、当面、医療機関においてハイリスクグループを対象として医師の管理のもとでの試行としておこなわれるものと推測するが、きちんとしたプロトコールのもとでの多施設協同研究を是非遂行してほしい。がん検診のように、事前の有効性の確認なしに、世の中に広めてしまうという愚はなんとしても避けていただきたい。

ところで、がんの化学予防の基礎には、禁止するより処方する方が従いやすいとする考えがあるようだ。ひがみかもしれないが、「禁煙、禁煙とやかましくいわなくても、何らかの薬剤の処方ですがんも予防できるはず」というのがうたい文句であるとするれば、果して如何なるものであろうか。フィンランドにおける喫煙者に対する化学予防(ベータカロチンとビタミンEが投与された)の研究結果は、何よりもまず禁煙が大切だということを示しているのはなからうか。わが国でこれから喫煙関連がんの化学予防のtrialを組むにあたっては、研究群、対照群の双方に禁煙指導をおこない、その上で狙った薬剤を研究群に投与するという形をとるべきであろうと考える。

以上、長年がん予防の実践に従事しながら殆ど何ら成果をあげえなかったものとして、自戒の念をこめて、厚かましくも所感を述べさせていただいた。参考にさせていただければ、幸いである。



What good's a pretty face when you've got an ugly breath?

西オーストラリア州保健省制作ポスター

Meeting Report (Cancer Research 54: 3315-3318, 1994)

## 国際がんシンポジウム

## がん化学予防の現在のストラテジー

Charles W. Boone and Lee W. Wattenberg

ケモプリベンション(化学予防)という広い概念は、医薬品や食物成分の投与による臨床がんの予防にあてはまる。近年、化学予防のメカニズムに関する基礎研究が急速に広がり、候補化合物が次々と臨床研究の段階に入っている。このような状況下、1993年7月6日から7月9日の間に開かれた第13回札幌がんセミナーのテーマ“がん化学予防の現在のストラテジー”はタイムリーなものと言える。

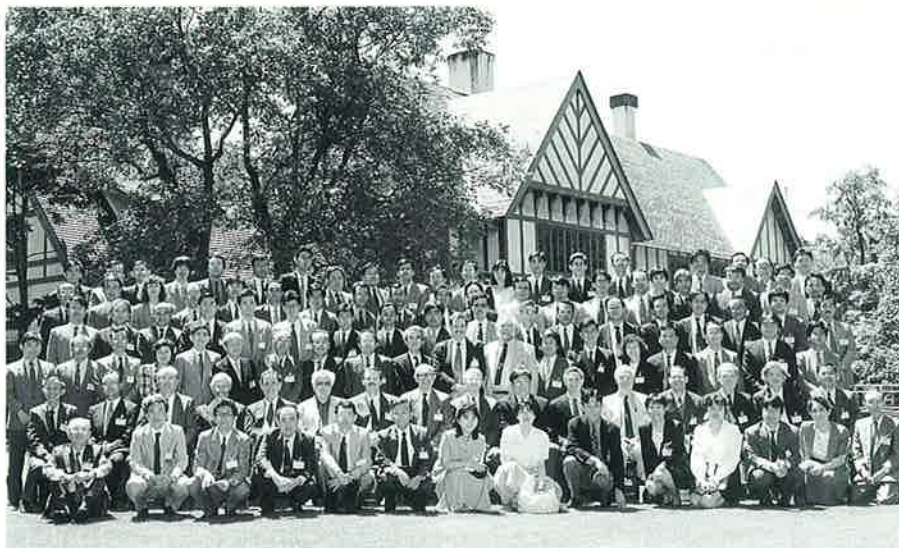
## 食物中の微量栄養成分による化学予防

L. Wattenberg 博士 (University of Minnesota) は、発癌物質や薬剤、その他毒性物質の生体への暴露に対し、食物中の非栄養化合物が非常に大きな影響を与えうることが益々意識されていることを述べた。Wattenberg 博士は、茶のタンニンやフラボノイド、テルペン、イソチオシアネート、有機硫黄化合物、蛋白質分解酵素阻害剤、イノシトールのような化合物の例を挙げた(1)。ある種の化学予防剤は阻害剤であり、発癌物質のDNA上の重要な標的部位への到達或いは該部位での反応を防ぐ。他のものは抑制剤であり、悪性化細胞の癌化プロセスの進行を抑制する(2)。

## 米国国立癌研究所(NCI)における化学予防プログラム

P. Greenwald 博士(DCPC, NCI)は、現在進行中の6つのNCI主催の大規模な化学予防試験について述べた。これらのうちの4つは、次のような微量栄養成分を用いている；(a)  $\beta$ -カロテン単独；(b)  $\beta$ -カロテンとレチノール；(c)  $\beta$ -カロテンとビタミンE；(d) 中国での研究におけるビタミンA、ビタミンC、ビタミンE；亜鉛；リボフラビン；ナイアシン；モリブデン；セレンウム； $\beta$ -カロテンの様々な組み合わせ。他の2つの試験は、乳癌予防のためのタモキシフェン、および前立腺癌予防のためのフィナステリドの有効性を評価するものである。新規化学予防剤の開発を促進するため、NCIには、化学予防試験デザイン・ネットワークが出来ている。

CW. Boone 博士 (CISB, DCPC, NCI) は、22の薬剤と3つの薬剤組み合わせが、CSIBプログラムの進んだ開発段階に立していることを報告した。現在、第2および3相臨床試験にある第一世代の薬剤は、上記のようにGreenwald博士により述べられた。第1相臨床試験中の第2世代のものは、4種の非ステロイド系薬剤(NSAIDs: ピロキシカム、イブプロ



フェン、アスピリン、スリダック)、2-ジフルオロメチルオルニチン、カルベキソロン、オレチプラズ(ジチオールチオン)、および2-ジフルオロメチルオルニチンとピロキシカムとの組み合わせである。動物実験で有効性が示され、安全性が試験されている第3世代のものは、エラギン酸、フェンヘキシル・イソチオシアネート、クルクミン、ペリリル・アルコール、S-アシルシステイン、N-アセチルシステイン、フラステロン(16-フルオロデヒドロエピアンドステロン)、および4-HPRとオルチプラツ、4HPRとタモキシフェンの組み合わせである。新しい化学予防化合物を同定し、その開発を計画する際に、化学予防剤を、抗変異剤と抗細胞分裂剤とに分類することは、実用的である。抗酸化剤は、作用機序が似ているために、第3の群に別個に分けられている。抗酸化剤は、抗変異活性と抗細胞分裂活性の両方を有している。

## 化学予防剤の臨床試験

頭頸部: W-K. Hong 博士 (University of Texas M. D. Anderson Cancer Center) は、上部消化管腫瘍進展に対する13-cRAの有効性をレビューした。口腔内の前悪性病変または白斑症に対して、13-cRAの客感的奏功率は67%で有意差があった(3)。頭頸部扁平上皮癌の“治癒例”を対象とした2次発癌予防のアジュバント・トライアルにおいて、13-cRAは、通常致命的な2次発癌の高率発生頻度を減少させた(4)。13-cRAの中程度または重篤な副作用は、皮膚の乾燥(63%対8%プラセボ)、口唇炎(24%対2%プラセボ)、および結膜炎(18%対8%プラセボ)であった。これらの副作用は、たいいてい場合は可逆的であったが、多くの人に受け入れられなかった。最初に高用量の13-cRAを投与し、次いで維持のために低用量13cRAまたは低毒性のレチノイドを用いるRegimenが、現在評価中である。

齊川雅久博士(国立がんセンター東病院)は、頭頸部2次癌予防のための $\beta$ -カロテンの無差別化臨床試験計画について述べた。手術後の口腔、咽頭および喉頭扁平上皮細胞癌男子症例を登録し、 $\beta$ -カロテン30mgまたはプラセボを5年間毎日投与し、4~8週毎に、再発や2次癌の発生の有無を検査する。405症例の収集に5年の期間を要し、更に最終成績を得るのに5年の期間を要する。

乳癌: A. Costa 博士 (Istituto Nazionale Tumori, イタリア) は、4-HPR200mgを連日投与する乳癌の化学予防の無差別化・プラセボ対照臨床試験の Progress を報告した。1987年から、乳癌切除歴のある婦人を対象に、乳反側部における2次癌発生の有無を追跡している。1993年4月30日迄に、1492例が4-HPR投与群に、1474例がコントロール群に無差別分類されている。タモキシフェン20mgを連日投与して健常婦人の乳癌を予防するための5年間の無差別化・プラセボ対照臨床試験も行われている。子宮内膜癌のリスクを完全評価できないため、登録は子宮摘出症例に限定している。1993年4月30日の時点で、801例の女性が登録され、その平均年齢は51歳である。

肝癌: 武藤泰敏博士(岐阜大)は、肝癌切除歴のある肝硬変症例の肝癌再発率の減少を目的とした、非環式レチノイドE5166の第2相無差別化・2重盲検試験について述べた。これらの患者の新規肝癌のリスクは20-40%/年である。E5166は毒性が低く、3-メチル-4-ジメチルアミノベンゼン処置ラットや肝癌自然発症C3H/HeNCrjマウスの肝腫瘍生成を予防する。本剤はヒト肝癌培養細胞のアルファ・フェトプロテインやアルブミンの遺伝子発現や分泌に作用し、正常の分化の方向に調節する。

結腸: D. Earnest 博士 (Arizona Cancer Center) は、NSAIDsの化学予防メカニズ

ムをレビューした。これらの薬剤はインビトロで腫瘍細胞の増殖を抑制し、げっ歯類の化学発癌物質投与または放射線照射による腫瘍生成を防止する。スリンダックは家族性腸ポリポーシス症例の治癒を促進し、結腸腺腫ポリープ再発を防止する。アスピリンは、少なくとも3つの疫学研究で、結腸癌の発生頻度と死亡率に対して有効である。(5-7)。NSAIDsの詳細なメカニズムはまだ明確ではない。NSAIDsは、プロスタグランジンH合成酵素系のシクロオキシゲナーゼ活性と、同酵素系のヒドロパーオキシダーゼによる発癌前駆物質の2次的活性化を阻害する。また、これらの薬剤は、ホスフォジエステラーゼやプロテインキナーゼ、葉酸依存性酵素のような他の重要な細胞内酵素活性も抑制する。これらの薬剤は、高濃度で、G-蛋白質介在性シグナル伝達やカルシウムの膜内外流出、細胞同士の接着のような細胞膜関連プロセスに作用する。NSAIDsは免疫応答を促進させる。NSAIDs処置の主な短所は、用量依存性の胃・十二指腸粘膜浸食的障害と出血である。一日一回ピロキシカム7.5mgの比較的低投与量の臨床試験が進行中である。

**肺：**大野泰亮博士(岡山大)は、小細胞肺癌(SCLC)の長期生存例における2次癌化学予防の必要性を強調した。1975年から1990年の間、強力な化学療法単独または放射線との併用療法が施行されたSCLC261例を対象に、2次癌進展が評価された。2次癌の累積確率は、2年目で1.2%、3年目で8.5%、5年目で8.5%、6年目で21%、8年目で53%であった。非SCLE(6.8倍)、急性非リンパ性白血病(54.1倍)、および食道癌(7.7倍)のリスクは特に高かった。

**メラノーマ：**K. Zanker博士(University of Witten/Herdecke, ドイツ)は、Coumarins(1,2-ジベンゾピロンとその誘導体)がメラノーマ治療後の早期再発を予防するのに有効であることを示す予備的データを報告した。本剤は、様々な植物から分離され、様々な複雑な構造を持つ数百の物質を含んでいる。本剤は動物実験で化学予防活性を示し(8)、メラノーマの治療に試験ことがある。(9)。

**多部位：**J-Y. Li博士(Chinese Academy of Medical Science, 中国)は、2つの無差別化・2重盲検・プラセボ対照、栄養介在性試験について報告した。6年間継続している食道dysplasiaを持つ3,318例を対象とした試験と、5.25年間継続している一般集団から抽出された29,584例を対象とした試験である。食道dysplasiaを対象とした試験では、ビタミン/無機物の毎日の複数回摂取は、dysplasiaを有意に減少させなかったが、老人性白内障を著明に減少させた(43%)。一般集団を対

象とした試験では、 $\beta$ -カロテンとビタミンE、セレノメチオニンの組み合わせは、死亡率を9%、癌死亡率を13%、胃癌死亡率を21%有意に減少させた( $p<0.05$ )。癌発生の減少パターンは、癌死のそれに類似していた。さらに、dysplasiaを対象とした試験で見出された老人性白内障の防御効果がこの試験においても確認された(41%,  $p<0.001$ )。一般集団を対象とした試験で、リボフラビンとナイアシンの組み合わせは、食堂癌の発生を有意に減少させた(相対的リスク0.85; 95%信頼区間0.73-0.99;  $p<0.038$ )。

**サーカイト・エンドポイント・バイオマーカー(SEBs)**

CW. Boone博士(CISB, NCI)は、現在の試験で用いられている癌発生頻度減少のエンドポイントは時間(5~10年)と集約的な労力(数千の症例)、莫大な費用(数百万ドル)がかかることから、化学予防剤の比較的短期の臨床試験のエンドポイントとして使用可能なSEBsが緊急に必要であることを強調した。Boone博士は、コンピュータ化された形態計測および測光解析法を導入して測定する、dysplasiaと同じ意味の上皮内(非浸潤性)新生物の形態学的、染色体および分子変化に基づいた3つの有用なSEBsについて述べた(10)。それらは、次の通りである；(a) チミジン/5-ブロモデオキシウリジン取り込み、または増殖細胞核抗原/MIB-1抗体プローブにより測定する増殖係数；(b) Feulgen染色を施した核のDNA濃度測定、または特定の染色体セグメントに対するインサイツ蛍光抗体プローブにより測定するAneuploidyまたはAneusomy；(c) 核面積や形、核染色性の変化をコンピュータ化された測定法で解析する核の多形態性。上皮新生物の新局面であるdysplasiaを構成する異常な核の形態学的変化は、癌化に必須の部分であり、それ自体が既にSEBとして確認されている(10)。核のdysplasia変化が確実なSEBであるということは、dysplasiaの基本型である結腸ポリープを取り除くと結腸癌の発生頻度が低下するという事実により支持される(10)。

M. Lipkin博士(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)は、結腸クリプト中の増殖および分化細胞の速度と分布測定に基づいた、結腸・大腸のSEBsの開発について述べた。プロスタノイドやその合成酵素の測定は、化学予防剤やカルシウム、ビタミンDの効果と関連づけて解析されている。

SY Kim博士(Chungnam National University 韓国)は、3種の癌、肝癌、胃癌および肺癌の予防を目的として、B型肝炎ウイルスに対するワクチン、食物変化、および非喫煙教育のための韓国のプログラムをレビューした。他の国の場合と同様に、臨床試験におけるエンドポイ

ントとしての癌発生頻度減少は、標準的な第3相試験よりも長い観察期間を必要とすることから、韓国における化学予防剤の開発は大いに遅れている。この問題を克服するためのSEBsの緊急な必要性に対応して、Kim博士は前悪性化病変のマーカーとして一般的な多染色体性をインサイツ・ハイブリダイゼーション・アッセイで評価する方法を開発した。韓国でもっとも一般的な癌である胃癌に発展するリスクの高い個人を検出するため、このアッセイを用いることを計画している。

山本順寛博士(東京大)は、抗酸化作用を有する化学予防剤で治療中の患者をモニターするための酸化ストレスのメジャーとして、血漿中のユビキノールとユビキノンの比を用いることを提案した。このアッセイは、電気化学検知器のついた高速液体クロマトグラフィーを用いる。健康人の全ユビキノール(ユビキノール+ユビキノール)中の還元ユビキノール画分は $0.88 \pm 0.15$ であり、肝癌患者のそれは $0.13 \pm 0.15$ であった(Student t-testで $p<0.005$ )。

開発中の化学予防剤

**レチノベンゾイック酸：**首藤紘一博士(東京大)は、アロチノイドのサブクラスであり、NHCO, CONH, OCO, COO, COC=C, 又は他の基を介してカップルさせたアルキル基とベンゾイック酸から成るレチノベンゾイック酸の化学予防活性について述べた。或る種のレチノベンゾイック酸は毒性を示さずに細胞増殖を抑制し、DMBA-TPA処置細胞のインビトロ悪性形質変換やB16-F10細胞のインビボ転移を阻害し、角質が肥厚した皮膚を正常化させる。高脂血症、過骨症、奇形発生、皮膚乾燥、かゆみ、紅斑の様なレチノイック酸特有の副作用を示すことなく、本剤が化学予防活性を示すか否かを調べるための評価が進行中である。

**カルテノイド：**西野輔翼博士(京都府立医大)は、パーム・フルーツカロテンが $\alpha$ -カロテンや $\beta$ -カロテン、 $\gamma$ -カロテン、リコペン、他カロチノイドから成る混合物であって、動物実験モデルで肺や肝、皮膚発癌を予防する活性は $\beta$ -カロテンよりも強いことを見出した。特に、 $\alpha$ -カロテンの活性は、 $\beta$ -カロテンのそれよりも約10倍高かった。ルイテンやラクチュカキサンチン、 $\beta$ -クリプトキサンチン、ジキサンチン、アサキサンチンもまた化学予防剤として有望なようである。

(次号へつづく)

「食品とがん予防」にかかわる国際シンポジウムが本年12月10日~15日浜松で開催されます。First Announcementを同封いたします。

## ケモプリベンションと “脱レチノイド”

武藤 泰敏  
(岐阜大一内)

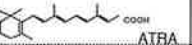

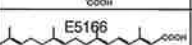
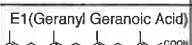


1976年 Spornらが“レチノイド”（ビタミンA誘導体の総称）および“ケモプリベンション”の概念を提唱して以来、臨床応用に向けて活発な研究が展開されている。レチノイドによる細胞分化誘導としては急性骨髄性白血病（APL）に対するall-trans retinoic acid (ATRA)療法が有名である。しかし、ATRAには催癌性や毒性が少なからず認められ、より安全なものを求める趨勢にある。ケモプリベンションとなると、用いるべき化合物はさらに安全性が要求され、長期間の使用に耐えられなければならない。

1981年筆者らは、CRABPに結合親和性をもち、かつレチノールと同じく糖鎖延長反応の中間体になりうる物質を探索した結果、ポリプレイン酸誘導体の中から表に示したE5166に白羽の矢を立てた。動機は簡単に癌胎児性の性格をもつレチノイド結合蛋白CRBP(F)を簡単に精製するためのアフィニティークロマト用のリガントが欲しかった一念である。現在、細胞核には2つのレセプターRARとRXRがあり、しかもRARのリガントはATRA、一方RXRのそれは9-cis retinoic acid (9CRA)であることが知られている。E5166は直鎖のもので、イソプレレン環はないが、これらの核レセプターに結合親和性を証明できたので“非環式レチノイド”と命名したわけである。

非環式レチノイドもAPL細胞やHL60、さらにneuroblastoma株細胞を分化誘導させること、またヒト肝癌由来株細胞(PLC/PRF/5, HuH7)でアルブミン合成、分泌増加と一方AFPの合成、分泌減少をもたらす、転写調節レベルで制御されていることも判明した。In vivoでも実験的肝発癌(3'MeDAB誘発性ならびに自然発症肝癌)においても、有意に肝発癌を抑制することが観察された。とくに、自然発症肝癌マウス(C3H/HeNcrj)において、非環式レチノイド50mgを単回、生後11カ月前後に投与すれば、その後何らの処置を施さなくとも2年目の担癌率を著明に減少させたことが注目される。そのメカニズムは目下検討中であるが、生後11カ月という前がん段階において非環式レチノイドが不可逆的な変化をもたらしたと考えざるをえない。このさい“前がん細胞 (Premalignant cell)”を

レチノイドの化学構造とヒト由来肝癌株細胞のapoptosisとの関係

Structure	Apoptosis	CRABP	RAR	RXR
 ATRA	-	+	+	-
 9CRA	-	-	+	+
 E5166	+	+	+	+
 E1 (Geranyl Geranoic Acid)	+	+	+	+

E5166：非環式レチノイド-3,7,11,15-tetramethyl-2,4,6,10,14-hexadecapentaenoic acid, ATRA: all-trans retinoic acid, 9CRA: 9-cis retinoic acid, CRABP: cellular retinoic acid-binding protein, RAR: retinoic acid receptor, RXR: retinoid X receptor

「分化誘導」させるのか、あるいは「細胞死：アポトーシス」に至らしめるかという2つの仮説が成り立つ。

現在、前がん細胞の株細胞は入手困難であるので、前述のHuH7を用いたところ、アポトーシスの要件を満たす現象が非環式レチノイド(1~10 μM)で観察された。恐らく、TGFα-RNAの著減(30分以内)に伴うTGFα-EGFレセプターからなるautocrine loopの破綻が作用の中心ではないかと考えている。このさい驚いたことに、ATRA、9CRAには全くアポトーシスがみられず、一方geranyl geranoic acid (ポリプレイン酸の1つ)にアポトーシスが誘発されたことである(表)。したがって、RAR、RXRとは全く無関係の経路によっているアポトーシスが起ったわけである。

ケモプリベンション(発がん予防)の作用点はどこか種々議論の多いところであるが、筆者らは“前がん細胞”の消滅によるクローン増殖の遮断と考えている。そういう意味で、非環式レチノイドにアポトーシスを誘発できることは大変意義深い。なお、肝癌術後(根治療法後)の再発に対する第2相臨床試験(二重盲検)の結果、relative riskを約1/5に低下させた。肝発がんは多中心性発生とみなせば、ケモプリベンションに有効であったものと考えられる。実験動物だけでなく、ヒトでも有効であることは、大いに勇気づけられるものといえよう。

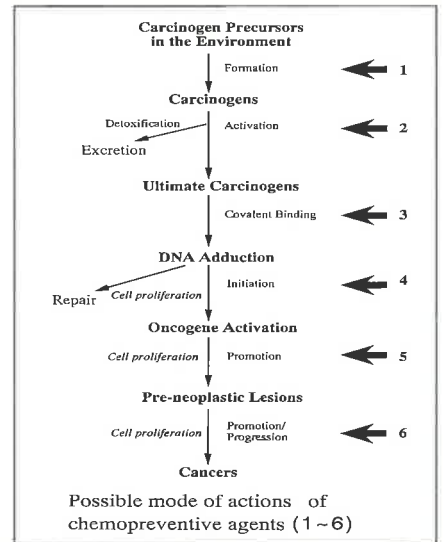
と同時に、レチノイドにこだわらずに、発がん抑制を示すポリプレイン酸または広くテルペノイドを対象に、より有効なものを開発していく可能性が出てきたのではないかと考えている。一種の“脱レチノイド”志向である。

## がんの化学予防研究の私的予測

森 秀樹  
(岐阜大学医学部病理学講座)

今日、がん予防に拘って多くの研究情報が寄せられているが、研究情報の信憑性が確かめられていないことも多く、この分野の研究に対する評価は必ずしも高くない。しかしながら、がん予防が現

代医学の最大課題の一つである故に、がんの化学予防は現在、最も期待されている研究領域である。発がん実験の立場からは、がんの化学予防は比較的 안전한天然性または合成系化学物質によるがんの自然発生または化学発がんの抑制的修飾の検索になる。発がん抑制物質は発がん物質の代謝活性化の阻害、解毒の亢進、発がん物質とDNAとの共有結合や付加体形成に対する阻害、がん遺伝子の活性化の抑制、前がん病変から顕性がんへの進展の阻止など、さまざまな作用機序にて効果を発揮すると考えられるが、おのおの物質の具体的な作用様式に



ついては不明な点が多い。今後、多段階発がんに対応して、発がん早期のみならず、浸潤、転移を伴うプログレッション期に対する抑制やサイクリン遺伝子発現を含む細胞周期の制御に関連する予防物質の分子生物学的研究等が広く展開されると考えられる。さらに、現在、がんの化学予防の研究は通常単一物質によって検索されているが、今後複数の物質のsynergistic効果等に関する研究が多く行われると考えられる。但し、その様な研究では、生体における予防物質の作用機構の考察は極めて難解になるはずである。

がんの化学予防の遂行には有効なintermediate biomarkerの開発が必要である。臨床応用ではこの点がneckの一つになっている。この問題は動物実験の場合でも同様であり、早期病変として、大腸のaberrant crypt foci, 肝のaltered hepatocellular fociがあるが、限られた臓器のものである。しかしながら、私共の検索した限り、有効な化学予防物質は、発がんのinitiation相投与でも、post-initiation相投与でも、発がん標的部位における細胞増殖性を制御する傾向を示す(BrdUやPCNAの標識率、AgNoR数、ODCやpolyamine活性等の測定による)。従って、各臓器に共通する有効なintermediate biomarkerとして、細胞増殖性の制御を考えている。

がんの化学予防に関する動物実験のほとんどはラットなどのげっ歯動物を

使用して行われている。動物実験では種属、投与方法の変更により相反する成績がしばしば出現する。Indole-3-carbinolはニジマスでは肝発癌を促進することが報告されているが、私共のラットの検索では舌や肝の発癌を抑制し、子宮癌の自然発生を抑制する。この物質はそれゆえ、子宮癌のhigh riskの人などには有望な物質である可能性が考えられる。がんの化学予防物質は従って、正確なside effectに関する情報が得られてからであるが、積極的な選択的利用が行われて良いと考えられる。現時点としては、がんの予防物質はとくに新しいtypeの物質の場合、動物実験での毒性所見を含む多角的、定量的解析が必要であろう。

最近、私共も所属している日本環境変異原学会にて「植物成分によるがん予防とそのメカニズム」というシンポジウムが行われ、香辛料、緑茶成分など、幾つかの植物成分の化学予防作用の成績が示され、G,S,Bailey博士等を含め、多数の参加者により積極的な討論がなされた。この学会には薬学関係者を始め、天然物化学に造詣が深い学者が多く所属している。私共も食用植物由来の含硫化合物やプロトカテク酸を始めとするフェノール類の有用性を報告しているが、生薬学の専門家と共同研究でcostunolideを始めとする新しいtypeの化学予防物質の検出を大腸がんのモデル等を使用して認めている。生薬を中心とする植物性天然化学物質の世界は今後も未知なる化学予防物質の豊庫である可能性がある。この方面に明らかになる学者が我国に多いことは米国等に比し、有利であり、有機的を共同研究の展開により、日本人に受け入れやすいがんの予防物質の開発も夢ではないと思われる。

## ω-3脂肪酸と大腸癌

成澤 富雄  
(秋田大学医療技術短期大学部)

動物性、植物性脂肪の如何にかかわらず、高脂肪食が癌の発生を促進すると考えられ、それは欧米型癌の代表である大腸癌と乳癌で特によく研究されてきた。最近になって、ω-6多価不飽和脂肪酸が発癌を促進、ω-3多価不飽和脂肪酸が抑制するとする仮説が提示されている。食餌性脂肪は、その構成が飽和脂肪酸(ステアリン酸など)、一価不飽和脂肪酸(オレイン酸)、ω-6脂肪酸(必須脂肪酸リノール酸)、ω-3脂肪酸(必須脂肪酸α-リノレン酸、EPA、DHA)のいずれかが量的に優位であるかによっても分類することができる。動物脂肪は飽和脂肪酸とオレイン酸が、コーン油、紅花油などの一般植物油はリノール酸(全脂肪酸の50~70%)が優位であるが、やし油は飽和脂肪酸が、オリーブ油はオレイン酸が、亜麻仁油としそ油はα-リノレン酸(60%)が、魚油はEPAとDHA(25~30%)

が優位であるのが特異的である。

魚油を使った高脂肪(24% w/w)飼料あるいはしそ油を使った中脂肪(12%)飼料で飼育したラットにおける皮下投与-azoxymethaneあるいは注腸投与-methylnitrosoureaで誘発した大腸腫瘍の発生が、それぞれコーン油を使った高脂肪飼料と低脂肪(5%)飼料あるいは紅花油を使った中脂肪飼料と低脂肪飼料を与えたラットよりも有意に低頻度であった実験成績がある。次いで同じ系を用いて行った実験では、魚油とコーン油を1:3あるいは2:2に配合した高脂肪飼料(ω-3/ω-6脂肪酸比が0.19、0.53)、しそ油と紅花油を1:3あるいは2:2に配合した中脂肪飼料(ω-3/ω-6比が0.3、0.7)は、いずれも魚油のみの高脂肪飼料(ω-3/ω-6比が4.87)、しそ油のみの中脂肪飼料(ω-3/ω-6比が4.1)と同程度に大腸腫瘍の発生を抑制した(B. S. Reddy, et al., Cancer Res. 46: 3367, 1986; Cancer Res. 48: 6642, 1988; T. Narisawa, et al., Jpn. J. Cancer Res. 82: 1089, 1991; Cancer 73: 2069, 1994)。各飼料中のω-3/ω-6比は上記のごとくであるが、コーン油のみあるいは紅花油のみ飼料のそれは0.01と0.03である。なお、使用した油脂中の飽和脂肪酸と一価不飽和脂肪酸の合計は魚油とコーン油は約40%、しそ油と紅花油は約30%であり、両油脂の配合割合を変えても飼料中の両脂肪酸量は同じである。ω-3脂肪酸優位の油脂が全脂肪の25%を占めることによって十分に大腸発癌を抑制し、ω-3/ω-6比が0.2~4.8あるいは0.3~4.1の広域にある各飼料が同程度の有効性を示したことになる。

ところで、人の食餌中のω-3/ω-6比の資料はほとんどみあたらないのが現状であるが、日本0.34(1960年)、0.26(1985年)、米国0.12(1985年)、また、日本都市部0.24、農山村0.31(1994年)などの報告がある。動物モデルを使った実験成績をそのまま人に挿入するのは危険ではあるが、日本人の食餌性ω-3/ω-6比は大腸発癌予防に有効な水準に達しているか、あるいはわずかに不足していると考えてもよさそうである。脂肪を過剰に摂取しないこと、ω-6脂肪酸摂取の

食餌性ω-3/ω-6の脂肪酸比とラット大腸腫瘍発生頻度

実験	飼料中の脂肪酸配合量		大腸腫瘍頻度
	ω-3/ω-6比	ω-3/ω-6比	
実験1: しそ油+紅花油 <sup>a</sup>	0%+6%	0.03	46%
	0%+12%	0.03	56%
	12%+0%	4.1	19% <sup>c</sup>
	0%+12%	0.03	67%
	3%+9%	0.3	40% <sup>d</sup>
	6%+6%	0.7	48%
実験2: 魚油+コーン油 <sup>b</sup>	12%+0%	4.1	32% <sup>d</sup>
	0%+5%	0.01	54% <sup>e</sup>
	0%+24%	0.01	92%
	23%+1%	4.87	33% <sup>e</sup>
	0%+24%	0.01	93%
	6%+18%	0.19	63% <sup>f</sup>
実験3: しそ油+紅花油	12%+12%	0.53	63% <sup>f</sup>
	18%+6%	1.46	63% <sup>f</sup>

a. 発癌剤MNU2mgを週3回、2週注腸投与、35週に剖検。各群25あるいは30匹。T. Narisawaらによる成績。

b. 発癌剤AOM15mg/kg体重を週1回、2週皮下投与、38週に剖検。各群24あるいは27匹。B.S.Reddyらによる成績。

c-f. しそ油0%群、魚油0%群より有意に低頻度、 $p < 0.05$  ( $\chi^2$ 検定)。

減少とω-3脂肪酸摂取の多少の増加を心がけることによってω-3/ω-6比の有効水準を容易に達成できるのではないかと考えている。その当否については、今後の疫学研究あるいは介入試験の結果を待ちたい。

豪州、米国における疫学研究から海産魚の摂取と大腸癌の危険度が逆相関の傾向を示したことが、また、オリーブ油を多量に料理に使用する地中海沿岸地方では大腸癌が低頻度であることが報告されている。摂取する脂肪の量もさることながら、その種類が発癌の促進と抑制に関与していることが明らかになりつつある。プロスタグランジン産生、膜機能の変化がその作用機序と推測されているが、近い将来、解明されることを期待している。

## お願い

一般会費(年会費3,000円)未納の方は95年度につき、同封の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。退会御希望の方はご一報お願い致したく存じます。

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。企業関係、その他積極的なご参加を期待申し上げます。

## NEWS LETTER

NEWS LETTERは年に4回(3月、6月、9月、12月)発行の予定にしております。がん予防に関わるサイエンスについてご意見、ご疑問、ご提案等ご遠慮なくお寄せいただければ幸いです。

## お悔やみ

さきの阪神大震災で会員であります日山興彦先生(大阪成人病センター・調査部)がご逝去されました。心からご冥福をお祈り申し上げます。

## お知らせ

第2回がん予防研究会は8月3、4日東京国立がんセンター国際会議室(会長阿部薫総長)で行われます。内容については次号にてご案内申し上げます。あらかじめご予約にお加え頂きたく存じます。

日本がん予防研究会事務局

発行 Japanese Society For Cancer Prevention  
日本がん予防研究会

札幌市中央区大通西6  
北海道医師会館内  
TEL 011-241-4550 FAX 011-222-1526