

NEWS LETTER

Japanese Society For Cancer Prevention

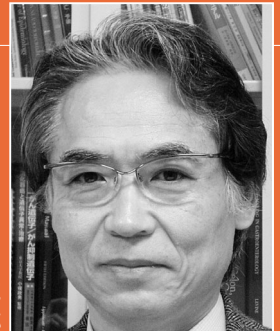
No.43
2005 MAR.

日本がん予防研究会

CONTENTS

- 01 国立がんセンター がん予防・検診研究センターにおける検診受診者を対象としたフォローアップ研究(斎藤 博)
- 02 アジア地域のがんの流行特性と予防戦略(田島 和雄)
- 04 新幹線の煙害(大和 浩)
- 05 天然抗酸化剤を利用した創薬化学：平面型カテキン誘導体の開発(福原 潔)
- 06 イソフラボンの前立腺癌化学予防作用(白井 智之)
- 07 沖縄県の食品とがん予防(酒々井真澄)
- 09 がん予防 12カ条と貝原益軒『養生訓』との相関(Ⅱ)(牛尾 恭輔/大隅めぐみ)
- 10 第12回日本がん予防研究会・第28回日本がん疫学研究会

国立がんセンター がん予防・検診研究センターにおける検診受診者を対象としたフォローアップ研究



斎藤 博

国立がんセンターがん予防・検診研究センター 検診技術開発部

国立がんセンター がん予防・検診研究センターでの活動のうち、がん検診受診者を対象としたがんや生活習慣病の要因に関する研究の概要と、現在の状況について簡単にご報告致します。

研究対象となる受診者の条件は 1) 50歳以上の男性または40歳以上の女性で 2) 1年以内に「がん」の診断で治療中や、「がん疑い」および「前がん病変」で経過観察をうけている者を除外し、 3) 受診前に研究協力に同意した者で受診者には質問票等により生活習慣などに関する情報収集を行うと共に、遺伝子解析のための研究資料用採血が行われます。

検診は多項目がん検診で、肺、胃、大腸、肝、胆、膵、腎、子宮、乳房、卵巣、前立腺を主な標的とします。スクリーニングは主に通常の検診で用いられる検査ではなく画像診断が中心で検診としての有効性がまだ確立していないものも含まれています。画像診断の内容は胃、大腸内視鏡検査、低線量胸部ヘリカルCT、腹部超音波検査、骨盤MRI、PETなどで、内視鏡検査では全例に色素散布や大腸ポリープには拡大内視鏡による微細診断など、臨床上の精密検査のレベルで行います。年1回郵送による調査で、検診後の健康状態、医療機関への受診状況を

確認し、検診外での診断がん症例を把握に努めます。この調査は5年間行われません。

検診開始からの10カ月で、3700人が受診し、その概要は、60歳代が中心で、男女差なく、比較的高収入、高学歴、低喫煙率とみなされています。がんの家族歴は約60%にみられますが、過去の検査歴や検診受診歴も高い傾向にあり、集団のリスクの高低は不明です。がんは、受診者の3%に発見され、大半はいわゆる早期のがんでした。筆者の専門とする消化器がんに限定すると食道、胃、大腸がんは60例あまりで、4例を除きすべて早期がんでした。通常早期がんの少ない食道も全例(8例)が早期がんで、胃、大腸も微小がんや表面型がんが診断されています。このような病期分布のcase seriesは見聞外のものですが、過剰診断の影響が含まれた当然の結果なのかもしれません。客観的な評価には今後詳細な検討・分析が必要と考えます。

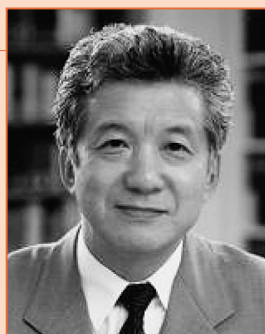
これまで、画像診断の精度や検診の受容度に関する研究などの他、本研究会関連では、予防研究部による大腸腺腫の発生要因に関する研究が、遺伝子倫理審査を含めIRB審査を終了し開始されております。

現在最大の問題点は受診希望者が予定通り確保できないことで、研究を進めていく上で大きな障害となっております。本研究から予防に関する有用な成果をあげるという所期の目的達成に関して危機的状況にあるといわざるを得ません。

検診については幸い苦痛が少ないと大変好評です。研究にも拘わらず無料

ではなくしかも画像診断による検診を行っている他の一般施設並に料金設定されているのが問題ですが、当該年齢の会員の先生方にはご一考の上お受けいただき、研究にご協力いただけましたら幸いに存じます。些かおかしな内容になって恐縮ですが現状のご報告とあわせてご協力をお願い申し上げる次第です。

アジア地域の がんの流行特性と予防戦略



田島 和雄

愛知県がんセンター研究所疫学予防部

はじめに

世界保健機関の推計によると、世界では2000年現在で毎年約1,000万人以上のがん患者が発生しており、600万人以上が死亡している。その数は2020年までに倍増するものと推定されており、がんは国際的な健康問題となってきた。一方、がんの増加傾向を国際的に見ていくと、世界のがん罹患者の半分以上が分布しているアジア地域を中心とした開発途上国で増加率が著しい。そこで、アジア地域におけるがんの流行特性、それらのがんの要因、および予防戦略などについて紹介する。

詳細は文部科学省科学研究費国際学術研究がん特別調査（1984～1999年）の報告書、および同科研費「がんの疫学研究領域」（2000～2004年）の研究代表者らが中心となって報告している「がん予防最前線（上巻）、（下巻は3月末に発刊予定）」などにも紹介されているので参照して頂ければありがたい。また、報告内容は第63回日本癌学会総会の教育講演の内容を改変したものである。

アジア諸国のがんの流行特性

アジア地域は感染症対策やがん以外の生活習慣病（循環器疾患など）対策が進んでおり、最近では平均寿命も著

しく延び、その代償としてがんが新たな健康問題として国際的に注目されてきた。世界保健機関（WHO）の統計によると、世界のがんの50%以上はアジア諸国で発生しており、特に慢性感染症に関連した肝臓がん（肝炎ウイルス）、胆道がん（肝吸虫）、子宮頸がん（乳頭腫ウイルス）、胃がん（ピロリ菌）などの流行が著しい。アジア地域のがん罹患分布は東北アジア、東南アジア、南アジアの国々で大きく異なり（表1）、それは主に生活環境の違いに起因するものと考えられる。一方、最

近では生活習慣の変動に伴い欧米型の大腸がん、乳がん、前立腺がんなどの増加傾向が観察され、アジア地域における新たながん問題として国際的に注目されつつある。

アジア地域で局地的に流行している興味深いがんについて紹介する（表2）。イラン北部のカスピ海南岸沿いから中国の中央部、さらに中部海岸地帯はアジアの食道がん多発地帯（食道がんベルト）として国際的に知られている。これらの食道がん多発地帯ではその地域の人々が摂取している特殊な食物に含まれる発がん物質（例えばニトロソアミン化合物など）の存在が指摘されており、男性のみならず女性でも高率に発生している。胃がんは東北アジアで高率に発生しており、それらの地域では食文化に特徴がある。食物から摂取する塩分の量が相対的に多く、胃がんの主原因であるピロリ菌への感染率も高い。一方、東南アジアや南アジアの国々で胃がんの罹患率が北米諸国と同じくらい低率であることも注目に値する。

EBV感染が主原因である鼻咽がんは中国南部の中国人で高く、分子疫学的研究により遺伝的感受性も指摘されている。さらに、雲南省南部の鉞山地帯では放射性物質への曝露による肺がんの高率地域が報告されている。また、肺がんは中国の東北部でも高いが、それは産業の発展に伴う大気汚染が関連しているものと推測されている。中国の内モンゴル自治区では特殊な皮膚がんの流行が報告され始めた

表1) アジア諸国の消化管、肝臓がんの男女別罹患率*（国際がん研究機関、2001年）

国	食道	胃	大腸	肝臓	肺	前立腺/乳腺	造血器
日本	10/ 1	67/27	48/26	26/ 8	37/11	10/31	13/ 8
韓国	10/ 1	70/26	15/10	49/12	48/12	4/13	7/ 4
中国	15/ 6	31/15	6/ 5	21/ 8	24/10	2/13	8/ 6
モンゴリア	30/27	47/29	5/ 4	117/67	39/15	5/ 7	—
タイ	4/ 1	5/ 8	11/ 8	37/16	27/11	4/16	8/ 5
シンガポール							
中国人	7/ 1	26/12	45/32	22/ 5	57/20	14/47	14/ 9
マレー人	3/ 2	8/ 6	8/15	7/ 2	9/ 5	8/37	10/ 6
インド人	1/ 1	6/ 4	20/16	16/ 3	30/11	12/40	17/11
ベトナム	4/ 1	24/ 8	11/ 8	23/ 6	29/ 7	2/17	10/ 6
イラン	39/25	17/ 6	4/ 3	4/ 2	8/ 2	2/12	8/ 5
パキスタン	6/ 7	5/ 3	6/ 5	5/ 3	20/ 3	8/57	9/ 9
インド	7/ 6	7/ 4	5/ 5	—	9/ 2	5/23	8/ 6
ヨルダン	—	7/ 5	16/14	—	19/ 3	12/40	18/14
オマーン	3/ 3	14/ 7	4/<1	9/ 4	12/ 2	11/13	17/11

*男女（人口10万人対、世界人口で年齢調整）

表2) アジア地域で特異的に流行しているがん

- 1、特異的な生活習慣に関連したがんの流行
 - 1) イラン北部から中国にかけての食道がん好発地帯（食物中の発がん物質）
 - 2) 北東アジアにおける胃癌高率地域（ピロリ菌と高塩分摂取）
 - 3) アジア南部（インド、スリランカなど）における口腔がんの流行（噛みタバコ）
 - 4) 香港における女性の肺がんの流行（室内油煙）
- 2、特異的な環境影響によるがんの流行
 - 1) 中国雲南省における肺がんの流行（鉱山地帯の放射性物質）
 - 2) 中国北東部における肺がんの高率発生（大気汚染）
 - 3) 中国北部における皮膚がんの流行（飲料水のヒ素）
- 3、特異的な感染症曝露に起因する流行
 - 1) 中国揚子江下流域、韓国南部地域などにおける肝細胞がんの流行（HBV）
 - 2) モンゴリア、日本における肝細胞がんの高率発生（HCV）
 - 3) 東南アジア、南アジア地域における子宮頸がんの広範な流行（HPV）
 - 4) 日本南西部における成人T細胞白血病・リンパ腫の好発（HTLV-I）
 - 5) 中国南部、東南アジア中国人における鼻咽がんの流行（EBV）
 - 6) タイ東北部における肝内胆管がん（肝吸虫）
 - 7) タイ北西部における肺がんの流行（特殊な微生物?）

が、その原因として飲料水として利用されている地下水の天然ヒ素への汚染が指摘され、現在はその防疫対策が取られている。

一方、タイ北部では東北地方で河川や湖水に住む生魚を食する集団で肝吸虫への慢性感染による肝内胆管がんが高率に発生しており、西北地方では特殊な微生物感染による肺がんが流行している。胆道がんは東欧諸国でも高率に発生しているが一般に日本などアジア地域を中心とするモンゴロイド集団で高い傾向が見られ、生活環境と遺伝学的な宿主特性に焦点をあてた要因探索研究が必要と考える。インド南部では膵管結石の流行地域で膵臓がんの危険度が高いという報告がある。アジア地域を中心とした肝細胞がんの流行はB型肝炎ウイルス感染に起因しているが、最近ではモンゴルや日本でC型肝炎ウイルスによる肝細胞がんが著しく流行しており、それはアジア地域全体に拡散しつつある。日本の南西部を中心に流行している成人T細胞白血病は他のアジア地域では見られない珍しい流行分を示している。

**民族疫学的視点から考える
アジア地域のがん予防戦略**

一般にヒトのがんは食生活、喫煙・飲酒習慣、性生活など種々の行動様式に長年暴露されることにより発生してくると考えられる。そして、人間の行動を支配する種々の要因は国や民族の間で長年培われてきた文化に強く影響

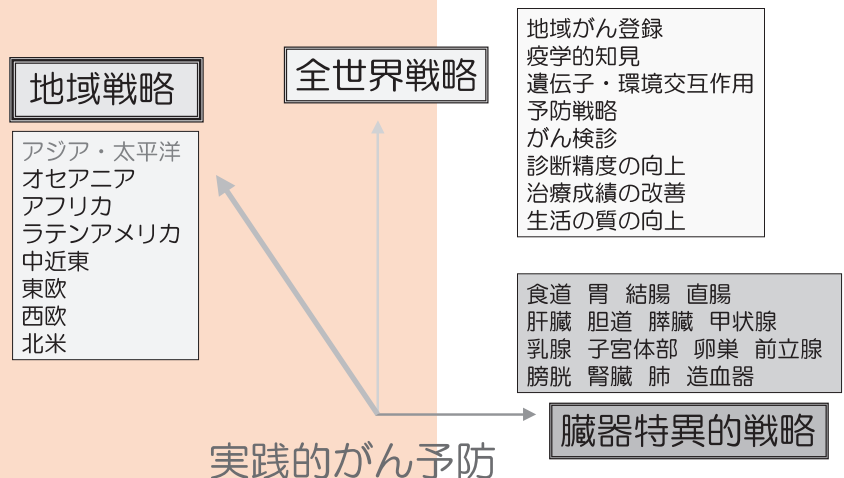
を受けている。そのような文化形態に規定された行動の変容を図る予防対策の実践は方法的に容易ではないので、民族学や文化人類学のような幅広い知恵を借りる新しい民族疫学のような研究パラダイムを設定する必要性が求められる。そこでは「要因と疾病」という固定化された分析概念から少し離れ、ある集団（個）に発生している病気からその集団の文化形成の背景（宿主特性と環境影響）を推し量り、その文化形成の過程の中で負の要因として起こってくる病気の原因を広く柔軟な研究指向により探索し、その中で予防方法を考えていく。

アジア諸国のがん罹患率は欧米先進国のそれに比べてかなり低いが、近年における長寿化現象の負の代償として

がんは着実に増加してきた。アジア諸国は地球儀で眺めても東西南北に広く分布しており、各地域の生活習慣の特性によりがんの流行パターンは大きく異なり、各地域のがん対策を推進するには地理的・社会文化的両側面から取り組んでいく必要がある。つまり、アジア諸国で具体的ながん対策を推進していくためには、各地域の文化に根ざした実践的がん予防計画を推進すべきである。そのためには全地球的な標準的がん対策を範としながらも、アジア諸国に特化した地域がん対策を活性化していくことが不可欠と考える（図）。

アジア地域に特化したがん予防について検討してみると、第一に主原因の明らかになっている感染症関連がんの予防対策は最も重要である。各起炎菌の感染経路や予防方法などに関する大概の情報は得られているので、各国や地域の実情に合わせ、起炎菌の流行撲滅と対応するがんの発生予防を効率よく図っていくことが肝腎である。第二に、がんに限らず多くの生活習慣病の危険要因となっている喫煙習慣への介入、つまり防煙、禁煙、分煙は喫煙関連がんを予防するために不可欠である。日本も含めてアジア地域の喫煙対策は遅れているが、世界保健機関や国際対がん連合が国際的な喫煙対策を強化しており、その外圧を受けてアジア地域でも喫煙対策が急速に進展してきた。第三に、アジア地域で近年増加しつつあるが、疫学的に要因解明が最も困難な対象である食生活習慣を対象と

実践的がん予防を推進するための三次元戦略



図

したがん予防対策である。これは前二者と異なり単一要因として把握することは困難で、疫学的にも複合的要因として捉えていく必要がある。しかも、時空的に変動していく生活習慣の長期曝露による発がん影響を科学的に評価することは、方法的にも容易ではない。そこでは、世界の研究から得られ

る普遍的な情報と地域の実情に特化した研究から得られる特異的情報を統合化した実用的な予防戦略が求められている。現在はそのような考え方に基づいた研究がアジア地域で進展しており、近い将来にはアジア地域に特化したがんの予防対策が構築されていくものと考えている。

えられた。

- 1) 乗客や乗務員が車両を移動する際にドアが開くことにより、喫煙車両のタバコ煙が禁煙車両に流れ込むこと (図1)
- 2) 喫煙車両のデッキで喫煙されたタバコ煙が禁煙車両に流れ込むこと (図2)

今回の調査において、禁煙車両に乗りしている喫煙者が喫煙車両のデッキで喫煙する姿を多く見かけた。多い時間帯には50分間に11本がデッキで喫煙された。その理由は、喫煙車両の乗客はほぼ全員が喫煙するため、喫煙者でさえもその劣悪な空気環境を嫌って禁煙車両に乗り、喫煙しなくなった時だけ喫煙車両のデッキで喫煙するためであろう。特に、携帯電話を利用する際にデッキに移動し、電話をかけながら喫煙するパターンが多く観察された。狭いデッキで複数の喫煙者が同時にタバコを吸った場合の濃度は喫煙車両よりも高くなることもあり、デッキの喫煙は禁煙車両の汚染の主要な原因であることがわかった。

新幹線の煙害



大和 浩

産業医科大学 産業生態科学研究所
新幹線のデッキで防じん防毒マスクを使いながらタバコ煙濃度を測定する筆者

健康増進法の施行(2003年)と「職場における喫煙対策のためのガイドライン」(以下、新ガイドライン)の改訂(2003年)により、病院、学校、官公庁、公共施設、事業場を中心として受動喫煙対策の強化が進んできている。しかし、移動する空間については、飛行機は全席禁煙となった一方で、新幹線には喫煙車両が運行されており、乗客や乗務員の受動喫煙が問題となっている。なお、16両編成の新幹線は以下のような配列となっている。

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10……
禁 禁 喫 喫 禁 禁 禁 禁 禁 喫……

タバコ嫌いな人は経験的に喫煙車両(3、4号車)に隣接する禁煙車両(2、5号車)はタバコ臭いことを知っており、新幹線を利用する際には隣が喫煙車両でない禁煙車両(6、7号車)を指定する人が多い。

日本循環器学会、日本呼吸器学会をはじめとする9つの学会が、各業界・団体に対して有効な喫煙対策の推進を提言(委員長:藤原久義教授、岐阜大学)するための基礎資料として、JR各社6種類の新幹線において、喫煙車両と禁煙車両におけるタバコ煙の濃度を測定した(合計7回)。なお、一部の測定では禁煙車両のデッキ部分について

も測定をおこなった。タバコ煙の濃度の測定はデジタル粉じん計(LD-3K、柴田科学)を用いて連続測定をおこなった。

喫煙車両内の空気環境

喫煙車両内の平均粉じん濃度は、乗車率が約5割の場合で $0.42\text{mg}/\text{m}^3$ 、満席の場合には $0.79\text{mg}/\text{m}^3$ であった。最高濃度はそれぞれ $0.75\text{mg}/\text{m}^3$ 、 $1.5\text{mg}/\text{m}^3$ に上昇した。喫煙車両の中には新ガイドラインで示されている喫煙室内の評価基準($0.15\text{mg}/\text{m}^3$)の数~10倍に達する劣悪な空気環境であることが認められた。ただし、同程度の乗車率でも新式の列車は旧式の列車に比較して粉じん濃度は低い傾向にあることも認められた。

禁煙車両における受動喫煙

禁煙車両もタバコ煙で汚染され、受動喫煙が発生していることが認められた。その原因は、以下の2点であることが考

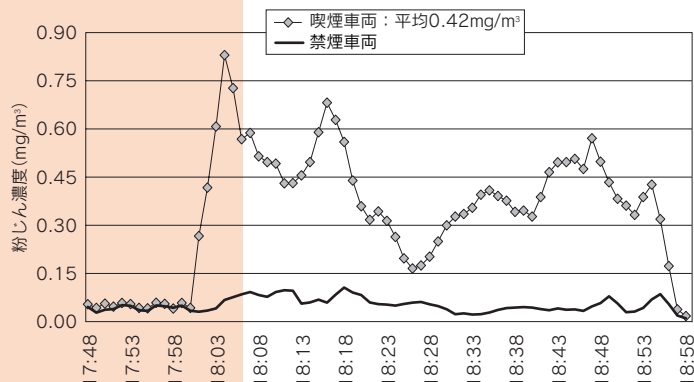


図1. 喫煙車両から禁煙車両への煙の流れ込み

デッキでの喫煙がおこなわれなかったにもかかわらず、禁煙車両の粉じん濃度が喫煙車両の濃度と同じ傾向で上昇していることを認めた

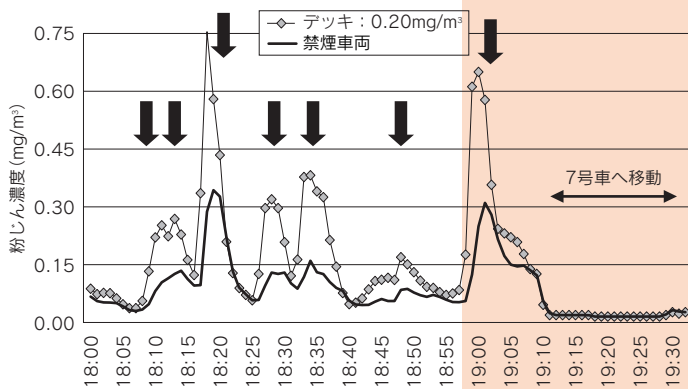


図2. デッキから禁煙車両への煙の流れ込み

デッキで頻繁に喫煙がおこなわれた場合には、デッキの煙が禁煙車両に流れ込み、禁煙車両であってもタバコ煙の濃度は喫煙室の評価基準の2倍を超えることを認めた

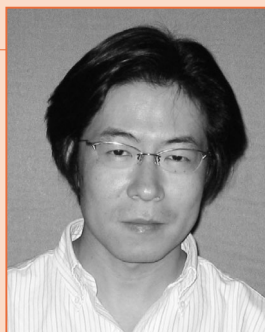
濃度の受動喫煙を受けることも変わりはない。さらに、列車内で勤務する車掌、車内販売員、警備担当者が職業的に受ける受動喫煙も大きな問題である。

フィンランドの特急は喫煙車両ではなく喫煙室が設けてあった。また、欧州の新幹線は2004年秋に全車両が禁

煙化された。日本の新幹線においても乗客と乗務員の受動喫煙を防止するための有効な措置が早急には実施されるように管理会社に対して働きかけていくことが必要であると考えられた。

謝辞：本調査には飯田真美先生（岐阜大学）、中田ゆり氏（東京大学）、永淵祥大先生、学生ボランティア（産医大）の協力を頂いたことを記し、感謝します。本稿の内容の一部は日本公衆衛生学会第63回総会（2004年10月）、禁煙推進医師歯科医師連盟総会（2005年2月）で発表された。

天然抗酸化剤を利用した創薬化学：平面型カテキン誘導体の開発



福原 潔

国立医薬品食品衛生研究所 有機化学部

カテキンやビタミンCなどの抗酸化成分によるがん予防の可能性は様々な疫学研究によって明らかにされてきている。しかしながら、カテキン等、天然抗酸化剤のラジカル消去能や体内への吸収効率等を考慮すると、さらに有効な予防化学物質の開発が望まれる。我々は医療の現場で積極的に利用が可能な予防化学物質の開発を目指して、天然資源として植物中に大量に存在しているフラボノイドの誘導化を検討している。本稿では我々の研究成果の一端をご紹介したい。

天然カテキンの平面固定化反応：カテキン等のフラボノイド系天然抗酸化剤は活性酸素を消去すると自らはラジカ

ルとなる。このラジカルを安定化させることができれば抗酸化活性が増強すると考え、そのための誘導化法としてカテキンの立体構造の平面固定化反応を開発した（図1）。本方法は天然カテ

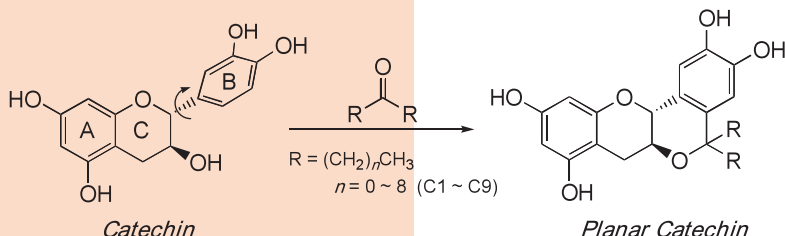


図1 カテキンの平面固定化反応

B環がAC環に対してねじれて（約90度）いる天然カテキンを平面に固定化した。アルキル側鎖（R）の長さを変えることによって脂溶性を調整。

キンにケトンを反応させる1ステップ反応であり、得られた平面型カテキン（R = C1）は天然カテキンと比べて約5倍のラジカル消去能を示した^{1, 2)}。さらに抗酸化剤の毒性として報告されているプロオキシダント効果は非常に弱いことを明らかにした³⁾。

がん細胞増殖抑制効果：緑茶に含まれているエピガロカテキンガレートやベリー類のアントシアニンは抗酸化活性とともにがん細胞増殖抑制効果が報告されている。そこで、平面型カテキンについても骨髄性白血病細胞株HL60及びU937に対する増殖抑制効果を検討した。その結果、平面型カテキンは両細胞株に対してカスパーゼ依存的アポトーシスを誘導して強力ながん細胞増殖抑制効果を示すことを明らかにした。一方、同条件下では天然カテキンの細胞増殖抑制効果は確認されなかった。

医療への利用を目指した平面型カテキン誘導体：天然カテキンを様々な疾病の予防および治療目的として利用する為には、ラジカル消去能の増強、細胞膜透過性（脂溶性）の向上、体内動態の制御、また、標的部位に特異的に移行可能な分子標的剤としての機能が必要である。我々はカテキンの平面固定化反応を利用することによって、これらの問題を全て解決することが可能と考えた。すなわち、1) カテキン構造の平面固定化によるラジカル消去能の増加、また、2) 水溶性または脂溶性側鎖（R）を有したケトンの導入による膜透過性・薬物動態の制御、3) 標的部位に高親和性な置換基（R）を有したケトンの導入による分子標的剤としての誘導化が可能である。そこで、長さの異なるアルキル側鎖（R = C1 ~ C9）を導入して脂溶性を向上させた平面型カテキン誘導体を合成した（図1）。

興味深いことに、ルミノール法を用いて活性酸素種としてAAPH由来ペルオキシラジカルに対するラジカル消去能を測定した結果、アルキル側鎖が長くなるに従ってラジカル消去能も増強し、R = C3、C4で最も強力なラジカル消去能を示した。

以上、抗酸化能の増強を目的として開発した平面型カテキンは強力な抗酸化作用とともにがん細胞増殖抑制効果を示すこと、また、細胞膜透過性（脂溶性）の向上等、目的に応じた誘導化が可能であることを明らかにした。これらの結果は未だ基礎的なデータではあるが、我々は平面型カテキン誘導体の開発が、がん予防を目的とした創薬

研究の新たな展開として有効であると考えている。さらに我々はグルコシダーゼ阻害活性や抗ウイルス作用も確認しており、平面型カテキンの置換基(R)の種類を変えることによってこれらの多様な生物活性を制御できれば各種疾病に応じた予防化学物質の開発が期待できそうである。

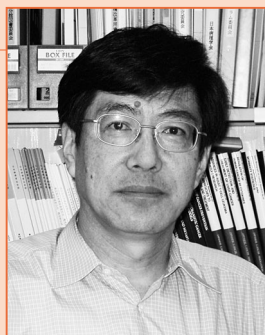
文献

- 1) Fukuhara, K. et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 5952-5953, 2002.
- 2) Nakanishi, I. et al. *Chem. Res. Toxicol.*, 17, 26-31, 2004.
- 3) Fukuhara, K. et al. *Chem. Res. Toxicol.*, 16, 81-86, 2003.

る。実際に疫学的研究でイソフラボンの摂取量と乳癌、前立腺癌、大腸癌の発生が反比例することが明らかにされている。イソフラボンにはゲニスチン、ダイジン、グリシチンが重要なものとして挙げられる。これまではゲニスチンに的を絞った化学予防の研究が多くなされてきたが、ゲニスチンなど単一の物質での化学予防は抽出や合成が極めて高価であることや、ラットでの大腸発がんを促進するなど非実用的要素がある。最近我々の研究室で、イソフラボンの混合物がラット前立腺癌の発生を抑制する研究成果¹⁾が得られたのでその概要を紹介したい。

実験は我々が確立したPhIPラット前立腺発がんモデルを用いて行った。6週令のF344ラットにPhIPを200mg/kg濃度で、週2回10週間胃内投与を行ったあと、イソフラボン混合物(Fujiflavone P40、フジッコ株式会社)を0.25%の濃度で飼料に混じて50週間自由摂取させた。対照群にはPhIPを投与後、イソフラボンを含まない飼料を投与した。フジフラボンP40は23%がダイジンで、18%がグリシチン、ゲニスチンが5.7%とダイジンの含有量が高く、ゲニスチンが少ないのが特徴である。その結果、フジフラボン投与群ではラット体重増加や肝と腎の重量には変化はなく、前立腺重量(体重比)が対照群に比して有意な減少を示した。この減少は前葉・精囊の重量の減少に因った。前立腺の腫瘍性病変は前癌病変であるprostatic intra-ductal neoplasia (PIN)と腺癌に分けたが、腺癌の頻度が対照群で16匹中10匹(62.5%)であったのに対し、実験群では14匹中3匹(21.4%)と有意に減少し、フジフラボン投与によって

イソフラボンの前立腺癌化学予防作用



白井 智之
実験病態病理学

名古屋市立大学大学院医学研究科

前立腺癌は欧米の男性における最も重要な悪性腫瘍の一つであり、米国では3万人に及ぶ死亡の原因になっている。本邦では欧米に比して少ないものの近年急速に罹患数が増加している。しかし前立腺癌はホルモン療法に良く反応するものの、ホルモン不応性となることが多く、その場合には化学療法などの治療には極めて抵抗性が高く、効果的治療法が無いと言えるほどの癌である。従って、前立腺癌ではその発生予防が重要な課題と言えよう。前立腺癌は食事要因が重要な危険因子であることは多くの研究成果から明らかになっている。特に日本を含むアジア諸国から米国に移住した移民に前立腺癌の罹患率が確実に上昇している疫学研究結果が得られており、アジアとは異なった食習慣が前立腺癌のリスク要因と考えられる理由でもある。その中で肉の消費量は格段に欧米諸国で多い。調理された肉、特に加熱された状態で

はラットの前立腺、大腸、乳腺に発がん性を示す発がん性ヘテロサイクリックアミンの一つであるPhIPが多量に含まれており、食事から摂取されるPhIPの前立腺癌発生への関与が示唆される。一方アジアの食事に目を向けるとアジアの人々は大豆あるいは大豆由来の製品を多く摂取しており、そこに多量に含まれるイソフラボンが前立腺癌の抑制因子として注目を集めてい

表1 Incidence and Multiplicity of Neoplastic Lesions in the Prostate and the Seminal Vesicle

Treatment PhIP+	No. of rats	Prostate			
		Ventral PIN	Anterior CA	Anterior PIN	Seminal vesicle Dysplasia
Fujiflavone P40	14	14 (100) 3.47±1.14*	3 (21.4)* 0.31±0.62*	13 (92.9) 8.18±5.08	14 (100) 5.28±1.27*
Soy-free diet	16	15 (93.8) 2.26±1.39	10 (62.5) 0.90±0.84	16 (100) 11.01±4.86	16 (100) 4.28±1.52

CA: carcinoma, PIN: prostatic intraepithelial neoplasm, *: p<0.05
Numbers of foci per cm²

前立腺が発生が抑制されることが明らかとなった(表1)。この抑制は腺癌の発生個数にも表れていて対照群で平均0.9個であったのに対し、実験群では0.3個であった。PINの発生個数は逆に増加した。このことは前立腺癌発生の進展をフジフラボンが抑制したといえよう。PhIPは雄ラットでは大腸にも発がん標的性を持つが、大腸癌の発生頻度や発生個数、また大腸粘膜の異常腺窩巢の発生個数において実験群と対照群の間に差は無かった。単体であるゲニスチンを投与したわれわれの以前の実験結果でもラット前立腺癌の抑制が観察されている。

以上のことからフジフラボンの化学予防作用は前立腺に特異的に発揮されることが明らかとなり、欧米に比して日本人を含むアジアにおいて前立腺癌による死亡率の低率が大豆製品から得られるイソフラボン摂取によるものとの考えを実験的に支持したものといえよう。ただ食品中の含有成分の一分分だけを用いた研究はそれなりの効果の面から利点があるが、ゲニスチンで報告されているように大腸癌の促進作用が認められており、今回のように単一成分ではなく、混合物を用いることは有害作用を軽減するよい方法と考えられる。類似した成果として、トマトなどに多量に含まれるリコペンも疫学的にヒト前立腺癌発生低下と関連すると多くの研究結果が報告されているが、我々の3回の実験的研究では1回にのみ抑制作用が見られたのみで²⁾、リコペンという単体ではなく、トマトの抽出物を投与したほうが効果があるとの研究結果も出されている。

今回のイソフラボン混合物の前立腺癌の発生抑制機構を解明する一助として、イソフラボンP40を2週間ラットに投与し、その前立腺における遺伝子発現の変動をcDNAマイクロアレイ(Clontech社のThe Atlas Rat Stress/Toxicology Array)にて網羅的に解析したところ、前立腺で特異的に発現低下する遺伝子としてornithine decarboxylaseとprothymosin *a*が同定された。この遺伝子の発現抑制が前立腺癌発生抑制に関与していることが十分に考えられる。prothymosin *a*は生理作用が十分に理解されていないも

の、前立腺を含む多くの臓器に発現していて、悪性腫瘍における高発現と予後不良の関係や遺伝子導入により悪性転換したとの報告があり、悪性腫瘍の進展と何らかの係わりが強い。

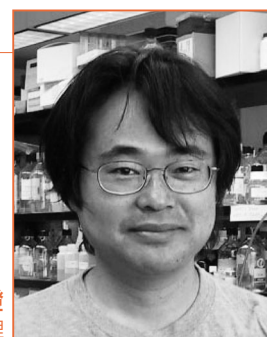
予備試験的にヒト前立腺癌組織のprothymosin *a*の発現状況を免疫染色にて検討したところ、正常腺管上皮、PINs、腺癌と発現量が増加していることが判明し、前立腺癌の進展に深くかかわっていることが示唆される。予防や治療の標的分子として活用できるかもしれない。

このように動物実験から得られたデ

ータが臨床面で活用できれば、非常に喜ばしいことである。

- 1) Hikosaka, A. et al. **Inhibitory effects of soy isoflavones on rat prostate carcinogenesis induced by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). Carcinogenesis.** 25: 381-387, 2004.
- 2) Imaida, K. et al. **Lack of chemopreventive effects of lycopene and curcumin on experimental rat prostate carcinogenesis. Carcinogenesis.** 22: 467-472, 2001.

沖縄県の食品とがん予防



酒々井真澄

琉球大学医学部腫瘍病理

食事性因子は発がんの約1/3に関与していると考えられている¹⁾。現在までに食品中のいくつかの天然物質が発がん予防作用を持つことが明らかになっている²⁾。沖縄県とその周辺には多種類の薬草が自生しており、琉球王朝の時代から人々はこれらの薬草を健康維持や病気の治療に利用してきた。さらに沖縄県には日本の他の地域とは異なる独自の食文化が存在した。沖縄はこれまで長寿の県として知られ、その理由として低いがん発生率が挙げられる。しかし、近年になりがんの発生率が他の地域と同様に上昇してきた。この変化の要因として食事の欧米化を含む生活環境の著しい変化が考えられよう。現在までに沖縄県産薬草の生物学的活性に関する詳細な研究はなされていない。私達の研究グループは沖縄県とその周辺地域に自生する植物の短期発がん動物モデルに対する修飾効果を検討しヒト大腸がん細胞株に対する増殖抑制効果及びその分子レベルでの作用機序を解析した。本稿では私達が最近行った研究内容について簡単に述べ

たい。

ボタンボウフウ(長命草)(*Peucedanum japonicum*)の葉及び根とモモタマナ(*Terminalia catappa*)の葉は沖縄県において風邪薬・解熱薬として利用されてきた。ボタンボウフウの葉は一般家庭で味噌汁の具材としても使われていた。私達はボタンボウフウとモモタマナの短期大腸発がんに対する修飾効果をみるために発がん剤で誘発されたラット大腸aberrant crypt foci (ACF)と β -catenin accumulated crypts (BCAC)発生に対する効果を検討した。Azoxymethane (AOM)にて雄F344ラットにACF及びBCACを誘発した。サンプルはボタンボウフウの葉を乾燥させpowder状にしたものとモモタマナの葉より熱湯にて抽出した抽出物を用いた。ボタンボウフウ0.2%と1%及びモモタマナ0.02%と0.1%の濃度でそれぞれ実験開始(0wk)より終了(5wks)まで混餌投与しACFとBCACの数をカウントすることによりこれらのサンプルの効果を評価した。ボタンボウフウとモモタマナの抽出物

表1 沖縄県産植物と生物活性

植物名	沖縄を含むアジア諸国での用途	実験に使用した部分	本実験で明らかになった生物活性	可能なactive component	文献で報告されている生物活性
ボタンボウフウ	風邪薬・痛風治療(葉・根)	葉	ラット大腸前がん病変(ACF/BCAC)発生の抑制・細胞増殖抑制・抗酸化作用	Noechlorogenic acid	抗酸化作用
モモタマナ	解熱薬・肝炎治療(葉)	葉	ラット大腸前がん病変(ACF/BCAC)発生の抑制・細胞増殖抑制・抗酸化作用	Corilagin	血栓溶解作用
ベニイモ	主食(根)	根	ヒト大腸がん細胞株増殖抑制とG1 cell cycle arrest及びapoptosis誘導	Anthocyanin系化合物	細胞増殖抑制・ACF発生抑制
クレソン	食材(葉)	葉	ヒト大腸がん細胞株増殖抑制とapoptosis誘導	Isothiocyanate, phenyl isothiocyanate	細胞増殖抑制・JNK活性化
秋ウコン	飲用(根)	根	ヒト大腸がん細胞株増殖抑制とapoptosis誘導	Curcumin	細胞増殖抑制・抗酸化・抗炎症作用
アキノワスレ草	睡眠導入薬(根)	根	ヒト大腸がん細胞株増殖抑制とG1 cell cycle arrest及びapoptosis誘導	Anthraquinone誘導體	細胞増殖抑制

は共にACFとBCACの発生を有意に抑制した^{3, 4)}。これらの抽出物は大腸粘膜におけるproliferating cell nuclear antigen(PCNA) labeling indexを有意に減少させ、抗酸化作用も有していた。

さらに私達は沖縄県産の48種類の植物から得られたクロロホルム抽出物についてヒト大腸がん細胞株に対する増殖抑制効果の有無を検討し、その分子生物学的作用機序を解析した。5種類のヒト大腸がん細胞株をDMEM + 10% FBSの条件下で培養しMTTアッセイ法にて細胞増殖抑制効果を解析した。48抽出サンプル中8サンプルに濃度依存性の増殖抑制効果があった⁵⁾。抑制効果を示したサンプルは*Hemerocallis fulva* (アキノワスレ草、根)、*Ipomoea batatas* (ベニイモ、根)、*Curcuma longa* (秋ウコン、根)、*Nasturium officinale* (クレソン、葉)、*Luffa cylindrica* (ヘチマ、果実)、*Ipomoea aquatica* (ヨウサイ、葉)、*Mentha arvensis* (クールミント、葉)、*Lactuca sativa* (サラダナ、葉)であった。このうちアキノワスレ草、ベニイモ、秋ウコン、クレソン抽出物はHCT116株に対してflow cytometryでsubG1分画を誘導し細胞核内のDNA fragmentationとcondensationを引き起こした。アキノワスレ草とベニイモ抽出物は同細胞株に対してG1 cell cycle arrestを誘導した。

これらの研究結果よりボタンボウフ

ウやモモタマナは短期動物発がん予防効果を持つことが示唆された。これらの抽出物がACFとBCACの発生を抑制した機序として大腸粘膜における細胞増殖抑制作用が考えられる。これらの植物には抗酸化物質であるneochlorogenic acidやcorilaginが含まれる。ベニイモ、クレソン、秋ウコン、アキノワスレ草抽出物によるヒト大腸がん細胞増殖抑制作用の機序としてG1 cell cycle arrestとapoptosis誘導が考えられる。これらの結果はいくつかの沖縄県産植物にはヒト大腸がん細胞株の増殖抑制に関与するactive componentが含まれることを明確に示している。Active componentとして可能性のある化合物はanthocyanin系化合物、isothiocyanateとphenyl isothiocyanate、curcumin及びanthraquinone誘導體などである。今後はこれらの化合物の同定とその作用メカニズムの詳細な解析及び長期動物モデルによる発がん抑制効果の検討が必要である。現在、私達はこの目的のために発癌実験を継続中である。沖縄県産植物の生物活性を表1にまとめた。

文献

- 1) Surh, Y-J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat. Rev. Cancer*, 3: 768-779, 2003.
- 2) Tanaka, T. Chemoprevention of human cancer: biology and therapy. *Crit. Rev.*

Oncol. Hematol., 25: 139-174, 1997.

- 3) Morioka, T., et al. Modifying effects of *Terminalia catappa* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Eur. J. Cancer Prev.*, in press.
- 4) Morioka, T. et al. N. The modifying effect of *Peucedanum japonicum*, a herb in the Ryukyu Islands, on azoxymethane-induced colon preneoplastic lesions in male F344 rats. *Cancer Lett.*, 205: 133-141, 2004.
- 5) Kaneshiro, T., et al. Growth inhibitory activities of crude extracts from herbal plants growing in the Ryukyu Islands on several human colon carcinoma cell lines. manuscript submitted.

年会費納入のお願い

日本がん予防研究会は1月1日より年度が始まります。つきましては、平成17年度年会費の納入をお願い申し上げます。

年会費は一般会員が8,000円、学生会員が5,000円となります。郵便振替用紙を同封しておりますので一般、学生のどちらかにチェックのうえお振込下さい。

また過年度未納分がある会員につきましては過年度分もお支払いをお願い申し上げます。なお、年会費2年間未納の場合は会員資格を失うこととなっておりますのでご留意下さい。

がん予防12カ条と 貝原益軒『養生訓』との 相関(Ⅱ)

牛尾 恭輔 / 大隅めぐみ
九州がんセンター



第63回日本癌学会(平成16年9月29日~10月1日)が、福岡市で開催されました。福岡市は江戸時代、『養生訓』(写真①)で有名な黒田藩、貝原益軒が生まれ、多くの著書を残した土地です。前回に引き続き『養生訓』の内容が「がん予防12カ条」とどのように相関するか述べます。

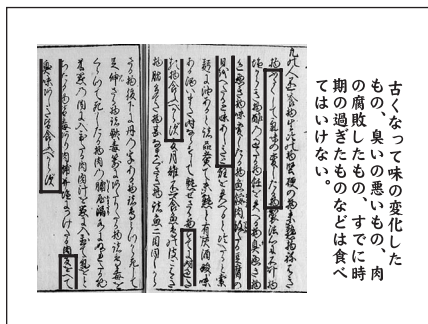
「がん予防12カ条」と『養生訓』の記述(7条~12条まで)

- 7条 塩辛いものは少なめに、あまり熱いものは冷ましてから
- ・塩と酢と辛き物と、此三味を多く食ふべからず。
 - ・湯は熱きをさまして、よき比の時のむはよし。(巻3飲食上)
 - ・朝夕の食、塩味をくらふ事すくなければ、のんどかはかず(中略) 胃気発生しやすし
 - ・食うべからざる物(中略) 塩から



写真1. 養生訓

正徳2(1712)年、益軒83歳の時に完成し、翌3年に発行された。



き物(中略) 肉の脯(ほじし)、並塩につけたる肉(巻4飲食下)

9条 かびの生えたものに注意

- ・ふるくして気味の変じたる物(中略) にえばなを失へる物、臭悪き物、色悪き物、味変じたる物、魚餒、肉敗たる、豆腐の日をはたると、味あしきと、すでに時過たる物、食ふべからず。(中略) 夏をへて臭味(しゅうみ)あしき、皆食ふべからず。(巻4飲食下)

11条 適度にスポーツをする

- ・身うごきて勞すれば、飲食滞らず、血気めぐりて病なし。(巻1総論上)

12条 体を清潔に

- ・牙齒をみがき、目を洗ふ法、朝ごとに、まづ熱湯にて目を洗ひあたゝめ、鼻中をきよめ、次に温湯にて口をすゝぎ、昨日よりの牙齒の滯を吐すて、ほしてかはける塩を用ひて、上下の牙齒と、はぐきをすりみがき、温湯をふくみ、口中をすゝぐ
- ・毎夜ふさんとするとき(中略) 湯にて足を洗ふべし。是よく気をめぐらす。又、臥にのぞんで、熱茶に塩を加へ、口をすゝぐべし。口中を清くし、牙齒を堅くす。(巻5五官)

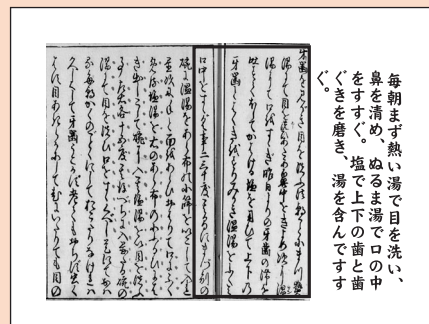


写真2. 金龍寺(福岡市 中央区)



写真3. 益軒の墓

貝原益軒の医業への提言

貝原益軒は『養生訓』の中で、現在の医学に通じることも多く書き残しています。そのいくつかを紹介します。

- ・医は仁術なり。仁愛の心を本とし、人を救ふを以(もって)、志とすべし。わが身の利養を専に志すべからず。
- ・医術の良拙は人の命の生死にかゝれり。人を助くる術を以(もって)、人をそこなふべからず。
- ・医を学ぶ者、もし生れ付鈍にして、その才なくんば、みづからしりて、早くやめて、医となるべからず。
- ・医は病者を救はんための術なれば、病家の貴賤貧富の隔なく、心を尽して病を治すべし。
- ・医術は、ひろく書を考へざれば、事をしらず。精しく理をきはめざれば、道を明らめがたし。博(ひろき)と精(くわしき)とは医を学ぶの要なり。
- ・療術に習はずして、妄(みだり)に薬え用ゆべからず。(巻6)
- (中略) 薬は、偏毒あればおそるべし。(巻7)

貝原益軒は正徳4年(1714年)8月27日、85歳でこの世を去りました。福岡市中央区地行の金龍寺に貝原益軒、

東軒夫人のお墓が残っています。(写真2、3)

参考文献・資料

- ・『福岡人物誌 [1] 貝原益軒』福岡人物誌編集委員会編著、岡田武彦監修、西日本新聞社、1993年
- ・『養生訓と現代医学』杉 靖三郎著、春秋社、1991年

- ・『養生訓』貝原益軒著、伊藤友信訳、講談社、1982年
- ・『貝原益軒』井上忠著、日本歴史学会編、吉川弘文館、1969年
- ・エーザイ株式会社内藤記念くすり博物館
- ・「がん—厚生科学の挑戦」、「がん—厚生科学の挑戦」編集委員会編、1998年

〈編集後記〉

がんの罹患率及び死亡率を減少させるためには、精度の高いがん検診を行なうことと、検診の受診率を増加させることが必要である。

斉藤博先生（国立がんセンター）には、昨年2月にオープンした国立がんセンターがん予防・検診研究センターにおけるがん検診の現況を報告していただいた。

また、田島和雄先生（愛知県がんセンター）には、今後急増すると考えられるアジア地域のがんの動向と予防戦略の現況と課題について解説していただいた。

更に、大和浩先生（産業医科大学）には、最近、新聞紙上でも話題となった交通機関における受動喫煙の問題を新幹線を例にとり紹介していただいた。

がん化学予防物質に関する研究として、福原潔先生（国立医薬品食品衛生研究所）には、平面型カテキン誘導体の発がん抑制効果、白井智之先生（名古屋市立大学・医）には、大豆イソフラボンによる前立腺がんの予防効果、酒々井真澄先生（琉球大学・医）には、沖縄県産の食品及びその成分によるがん予防作用について報告していただいた。

最後に、牛尾恭輔先生（九州がんセンター）には、前回に引き続き、がん予防12カ条と貝原益軒「養生訓」の相関について紹介していただいた。いずれも本NEWS LETTERにふさわしいレポートであると確信する。

(若林敬二)

発行

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

会長

森 秀樹
(岐阜大学大学院医学研究科腫瘍病理学 教授)

編集委員(本号担当者※)

大澤 俊彦
小林 博
田中 卓二
津金昌一郎
徳留 信寛
※若林 敬二 (50音順)

事務局

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
問い合わせ、入会のご希望などは事務局へ

第12回日本がん予防研究会 第28回日本がん疫学研究会

開催概要

■会期：平成17年(2005年)7月14日(木)、15日(金)

■会場：ぱるるプラザ岐阜(岐阜市橋本町1-10-11)

■会長：第12回日本がん予防研究会会長

森 秀樹(岐阜大学大学院医学研究科)

■プログラム(予定)

7月14日(木)

- 10:00 - 12:00 日本がん疫学研究会シンポジウム(指定)
「疫学研究と社会還元」
- 12:00 - 12:30 日本がん疫学研究会総会
- 13:45 - 14:45 特別講演1
富永祐民先生(愛知県健康づくり事業団 センター長)
- 14:45 - 17:45 合同シンポジウム(指定)
「がん予防はどこまで可能か? 臓器特異性について」
- 18:00 - 19:30 会員懇親会(ホテル330 グランデ岐阜)

7月15日(金)

- 9:45 - 10:45 一般演題(口演) ポスター(閲覧)
- 10:45 - 11:45 特別講演2
杉村 隆先生(国立がんセンター 名誉総長)
- 11:45 - 12:30 ポスター発表
- 13:30 - 14:00 日本がん予防研究会総会
- 14:00 - 15:00 ポスター発表
- 15:00 - 16:30 日本がん予防研究会シンポジウム
「COX阻害剤によるがん予防の現状と展望」

■演題募集

発表形式：一般演題は口演またはポスター発表

受付締切日：平成17年4月20日(水)15時

■問い合わせ先

第12回日本がん予防研究会・第28回日本がん疫学研究会 事務局
〒113-0034 東京都文京区湯島3-31-5 Yushima3315ビル3階
アクセスブレイン内

電話：03-3839-5032 FAX：03-3839-5035

E-mail：ganyobo05@accessbrain.co.jp

■参加登録要項

参加費：会員 7,000円(懇親会費別途 5,000円予定)

登録方法：当日会場にて受付致します。(事前登録は行いません)