

# NEWS LETTER

No.5 Sep. 1995

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

### 第2回がん予防研究会

平成7年8月3日(木)・4日(金)  
(国立がんセンター内、国際研究交流会館)

#### 代表世話人あいさつ

第2回がん予防研究会のためお集まりいただきありがとうございます。会を始めるにあたり皆様にお願ひがあります。それは、この会で“がん予防”という言葉をお使いになる時に、その意味を可能な限り明確にしてお使ひいただきたいということです。正常の細胞が“がん細胞”となりさらに“がん”として臨床的に発見されるまでの変化は多段階で、しかも20～30年もの時間がかかると言われております。そのどの段階をブロックすることもがんの予防に連なり、また、その各ステップの進展を遅らせることも予防となるわけでありませう。しかもこの様な過程は“一次予防”と考えられており、さらに早期発見に関連する“二次予防”もあります。そこで各演者の方が“がん予防”と言われる場合、少なくとも自分の場合の予防はこの様な意味で用いているということをお話していただけたらと考えております。そうでないと討論の噛み合わない恐れがあります。

もう一点この第2回がん予防研究会について特別なことがあります。それはこの研究会がハイビジョンを用いた多地点テレビ会議で行われるということでありませう。1年前に札幌で、第2回目の研究会をテレビ会議で開催したいとお話した時、私は情報に関しては殆ど無知と言っ



あいさつする阿部薫代表世話人

てもよかったと思います。がんセンターに戻り聞いたところ、その当時の方式は電話と同じ1対1で、いくつかの会場を結んで会議を開くなどということは、全く不可能な状況でした。テレビ会議を中止し、普通のやり方だと思ったことも何度かありました。しかし、医療に関する情報は多地点テレビ会議の方式を用いることが絶対に必要であると私は考えました。次から次へと多くの施設と1対1の対応をしていたのでは国立がんセンターは疲弊してしまいますし、また外からの知識の輸入も制限されます。実際には厚生本省の御理解の下に、国立がんセンターの情報委員会、企業が皆で力をあわせ、多地点テレビ会議を可能にしてみました。そして本日を目指すことによって、国立がんセンターの情報システムが非常に進歩したことも事実であります。その点も是非、皆様併せてみていただけたらと思っております。

プログラムに関しては国立がんセンターの杉村、垣添、西野、吉田(茂)の諸

先生にお世話になりました。会の運営に関しては国立がんセンター研究所の山口(建)以下の細胞増殖因子研究部、中央病院内視鏡部の方々、そして情報システムに関して、国立がんセンター情報委員会の諸先生、(株)ニコンの研究者の方々に厚く御礼申し上げます。施設を利用させていただき国立札幌病院北海道地方がんセンター、国立病院四国がんセンター、愛知県がんセンター、そして各施設での司会をお願いした札幌での北大・細川真澄男教授、四国での森脇昭介病院長、愛知での富永祐民研究所長に感謝申し上げます。そして成果をご発表いただく各演者の先生、司会の諸先生どうぞよろしくお願ひいたします。(阿部薫・国立がんセンター総長)

#### 肝がん

肝がんの発生予防に関し、6名の演者が報告した。

岐阜大の森先生らは、含硫化合物であるイソチアシアネート類とタウリンの動

物肝発がん抑制につき報告した。ジエチルニトロサミンによるラットの肝発がんを、前者のあるものは長期投与により抑制、あるものはイニシエーション相投与により抑制、また別のあるものは、フェノバルビターによるプロモーションを抑制した。他方タウリンはイニシエーション相も、フェノバルビターによるプロモーションも共に抑制した。これらの結果は面白いが、フェノバルのプロモーションを抑制する実験は実験のための実験に終る可能性がある。今後は系を単純にし、低濃度長期間投与の効果を見ることが、ヒトにとって意味のあるデータを生み出すことになると期待される。

山口大の沖田先生は、ラットに0.05%のアセチルアミノフルオレン(AAF)を断続的に13週投与した後に小柴胡湯を投与し続けると、濃度依存性に肝発がんが抑制されること、また肝がん細胞系を用いて調べると、小柴胡湯の成分の中には、強い細胞増殖抑制作用を示すものやアポトーシス誘導作用を示すものがあること等を報告した。小柴胡湯の成分が単離され、分析的にその効果が調べられていることは前進である。しかし上の高濃度のAAF投与のシステムでは、ラット肝は全て酵素偏異増殖巣で置換されてしまうので、この実験系の結果を直接ヒトの慢性肝炎や肝硬変に外挿することはできない。小柴胡湯の投与量も含め、次にはもっと穏和な条件での発がん抑制実験が組まれるよう期待される。

国立がんセンターの津田先生らは、雌雄のB6C3F1マウスにジエチルニトロサミンないしメチルニトロソウレアを投与した後、 $\alpha$ -カロテンを長期に投与し、肝および肺発がんに対する効果を調べたところ、肝発がんは雌雄共に、肺発がんは雄のみで、抑制され、その抑制作用は $\beta$ -カロテンや $\alpha$ -トコフェロールに比し顕著であった。 $\alpha$ -カロテンの肝発がん抑制作用が示されたのは今回が初めてであり、結果は注目される。自然発生のマウス肝がんやラットでの肝発がんに対する抑制効果が知りたいところである。

国立四国がんセンターの神野先生は、 $\beta$ -カロテンによるヒト肝がんの予防について報告した。慢性肝炎・肝硬変患者に6カ月に渡り $\beta$ -カロテンを投与したがGOT、GPTに有意な変動はなかったが、ATPが20mg/ml以上に上昇していた69例では、その72%に投与後1年間に渡



多地点TVに写し出された各会場と活発な討論

り低下がみとめられた。投与前の1年間には低下がみられなかった症例なので、 $\beta$ -カロテンの効果と考えられた。

岐阜大の森脇先生らは、非環式レチノイドによる肝発がん予防について報告した。非環式レチノイドは3'-メチルDABによるラットの肝発がんやC3Hマウスの自然発生肝発がんを抑制する。培養肝細胞ないし肝がん細胞系を用いて調べると、環式レチノイドは核レチノイドメレセプター(RXR)と結合すること、またEGFレセプターをdown-regulateし、増殖のオートクリンループを断ち切ることによってアポトーシスを惹起することが判明した。現在肝がん治療後の患者に最長4年間に渡り投与を続け、有効な結果を得ている。

東京大の小俣先生は、日本の肝がんの94%に肝炎ウイルスが関与しており、その80%はHCVであること、HCV肝炎、肝硬変では、HBVの場合と異り、病変の進行程度と肝がん発生リスクに密接な関係があること、その進行は血小板値の低下で予想できること、インターフェロン療法は30%において有効であること等を報告、肝炎・肝硬変の患者を取り扱う臨床医は常々肝発がんのリスクを念頭に置いた医療行為を行うべきであると結んだ。(北川知行・(財)癌研究会癌研究所長)

### 化学予防

がん予防の一つの方法として、化学予防がある。今回の研究会では、この分野がテーマとして取り上げられ、6演題の発表が行われた。

まず、若林敬二先生(国立がんセンター・研・生化)によって、大腸発がん予防に有用な化合物の探索についての発表が行われた。研究方法としては、

azoxymethane投与によりラット大腸に誘発される aberrant crypt foci (ACF) 発生の抑制を指標として検索する方法が用いられた。その結果、docosahexaenoic acid (DHA) が抑制効果を示し、5mg/kg体重の投与量で週5日胃内へ強制投与し続ける方法が優れていることが明らかにされた。そして、この条件を用いて、DHAによる大腸発がん抑制の長期実験が開始されたことが紹介された。また、抗炎症作用を有する生薬の中で、大黃に強力なACF抑制作用があることも報告された。

次に、福島昭治先生(大阪市立大学・医・1病理)によって、ビタミンD誘導体 22-oxacalcitriol (OTC) がラット小腸および大腸の発がんを抑制することが報告された。また、OTC投与によってc-mycの発現が減少することが報告された。しかし、ornithine decarboxylase (ODC) や、spermidine/spermine N'-acetyl-transferaseの活性、vitamin D receptor, prostaglandin E<sub>2</sub> および malondialdehyde 量に対する修飾作用は認められなかったことが報告された。

次に、徳田春邦先生(京都府立医科大学・生化)によって、ビタミンB<sub>2</sub>テトラブチレートにマウス皮膚および肺における発がんプロモーション過程を抑制する効力のあることが報告された。ビタミンB<sub>2</sub>テトラブチレートはすでに食品添加物および医薬品として使われており、実用化しやすいのではないかと指摘がなされた。

次に、大澤俊彦先生(名古屋大学・農・応用生物)によって、クルクミンおよびその誘導体の発がん抑制作用に関する発表が行われた。まず、クルクミンが、動物における皮膚、舌および大腸の発がん抑制を持っていることが紹介され



た。また、クルクミンは、腸管で吸収される際にテトラヒドロクルクミンに変換されること、そしてテトラヒドロクルクミンはフリーラジカル補捉作用がクルクミンよりも強力であり、その活性にβ-ジケトン構造が大きな役割を果たしていることが示された。また、テトラヒドロクルクミンは、工業的にクルクミンを水素添加して大量に調製できること、ほとんど無色であり、応用できる範囲が広い、などのメリットがある点も指摘された。

次に、山根哲郎先生（京都府立医科大学・1外）によって、緑茶ポリフェノール類の発がん抑制作用についての報告が行われた。まず、疫学的な調査で緑茶による消化器がん抑制作用が認められていること、そして、動物実験によって、皮膚、消化器などの発がん抑制作用が証明されていることが示された。また、発がん剤によるODC誘導および8-OHdG産生を抑制する作用を有することも明らかにされた。このような結果に基づいて、現在、大腸がん術後患者などに対して、緑茶抽出物の投与を開始していることが紹介された。

最後に、赤座英之先生（筑波大学・臨床・泌）によって、乳酸菌製剤によるヒト膀胱二次がんの予防について報告された。まずはじめに、表在性膀胱がんは治療が容易で予後も良好であるが、二次原発がんの発生頻度が高く、その予防が临床上重要な課題であることが示された。そして、乳酸菌製剤の経口投与により、ヒト膀胱二次がんを抑制しうることを、二重盲検試験で証明した結果が報告された。

以上、6演題の発表に対して活発な討議が行われたが、特に、発がん抑制機構に関する質問や、安全性に関する討議（たとえば、ある臓器での発がん抑制効果が見られても、他の臓器では促進作用がある例なども報告されており、慎重な検討が必要であることが指摘された）などが多かった。また、現時点で、一般の人々へ情報を提供する場合には、誤解をまねくようなことがないように十分な配慮が必要であることなども指摘された。（西野輔翼・国立がんセンター研究所がん予防研究部長）

#### 内視鏡下に見られる消化管がんの予防の面からみたバイオマーカー

がんの予防研究には様々なbiomarkerが想定されているが、消化管がんに関連

するものでは内視鏡下に直接観察し得るものが少なくない。本セッションではその代表的な事例が紹介された。

#### 1. 食道不染帯

食道扁平上皮がんはglycogenを欠くためヨード澱粉反応が起こらず、浸潤域がヨード不染帯として見られる。しかし、不染帯はがん以外のdysplasiaや非腫瘍性病変でも出現する。幕内先生は不染帯(dysplasia)を経過観察し、50% (18/36)は消退したが（生検による脱落?）、増大した90% (9/10)はがんであったと報告した。また、不染帯の大きさとがんの頻度が相関すること（5mm以下では0.9%:2/230,6-10mmで12%:9/75）、不染帯を伴わない場合はがんのリスクがきわめて低いことから、5mm以下の不染帯の内視鏡的surveillanceによるがん予防の可能性を示した。

#### 2. 慢性萎縮性胃炎

胃がんのリスクファクターとして知られる慢性萎縮性胃炎の一つの発生要因としてヘリコバクター（Hp）感染が注目されている。斉藤先生は国立がんセンターで行ったcase control studyで、欧米と同様Hp感染者に胃癌のリスクが有意に高いことを報告した。また、Hpの除菌によって内視鏡的に萎縮の拡大が抑制される事実からみて、慢性萎縮性胃炎の進展ががん化に関与している可能性を指摘し、その直接的な証明として、現在Hp除菌による胃がんの一次予防研究を計画中であることを明らかにした。

#### 3. 腸上皮化生胃粘膜

分化型腺がんの発生母地として注目されている腸上皮化生胃粘膜はメチレンブルー染色によって内視鏡下に捉えることが可能であり、コンゴレッド染色との二重染色によって萎縮の進展（酸分泌領域の長期経過）との関連性を観察し得る。本染色法の発案者である竜田先生は、これまでの長期観察例の成績から、不完全型腸上皮化生の進展しつつある状態の高度萎縮性胃炎が前癌状態であると結論し、同時にラット胃がんの発がん抑制実験の成績から、現在32例に対して乳酸カルシウムを用いた胃がん予防のpreliminary studyを試みていると報告した。

#### 4. aberrant crypt foci (ACF)

ACFは実験大腸がんの前がん病変として注目されているが、きわめて微細な病変であるため、これまでの内視鏡では観察不能であった。横田先生は最近開発



懇親会でつるぐ参加者

された拡大内視鏡下にメチレンブルーを撒布することでACFの観察が容易に行えることを明らかにした。その頻度は腫瘍性病変群で88% (14/16)、炎症性腸疾患群で64% (9/14)であり、検索した9例中3例にK-ras遺伝子の点突然変異を認めたことから、先生は本病変が大腸がん予防の有力なbiomarkerとなり得ること強調した。

#### 5. 表面陥凹型大腸腫瘍

最近わが国では従来提唱されてきたpolyp-cancer sequenceでは説明困難な陥凹型早期大腸がんの存在が注目されているが、その発見には高度の熟練を要するため、欧米では全く診断不能であり、本病変の普遍性自体が疑問視されていた。藤井先生は英国で拡大内視鏡による大腸スクリーニングを行い、大腸病変の背景には差がみられる（炎症性大腸疾患がきわめて高率であり、隆起型腺腫が多い）ものの、陥凹型高度異型腺腫も存在することを明らかにし、これらも普遍的なbiomarkerとなり得ることを示した。

#### 6. 遺伝子解析からみた消化管の前がん病変

横崎先生は消化管がんに関連する遺伝子解析の結果、注目される前がん病変として、胃では腸上皮化生と腺腫（replication errorやtelomerase活性が低率ながら認められる）、大腸では小型のserrated adenoma（表層は過形成性ポリープに類似し、深層部では腺腫構造や一部浸潤像を示す病変で、p53遺伝子にmissense変異を伴う）を挙げた。

#### まとめ

今回提示されたbiomarkerのがん予防戦略上の有用性について、現時点では不明確な部分も少なくないが、いずれも肉眼的に捉え得る病変であり、様々なアプローチが可能である。今後の更なる展開が期待された。（吉田茂昭・国立がんセンター東病院副院長）

## 食物繊維による肝転移予防は可能であった！

田沢 賢次  
(富山医科薬科大学医学部教授)

消化器癌の手術後の最も大きい問題は癌再発であるがリンパ節郭清、切除範囲を十分にすれば予防可能な局所再発は別として、肝転移による再発が予後を左右する重大な因子となる。

例えば、癌手術後の肝転移の予防として、経門脈的に抗癌剤が投与されているが昨年7月の第41回大腸癌研究会の術後肝転移予防治療の報告ではその肝転移再発率には0%から33%と大きな差があった。この差を手術時の操作やstage分類から説明することは難しい。このような再発率の差は患者からみれば大変にショッキングな報告と言えよう。抗癌剤予防投与における肝転移の危険性について述べるとMMC one shot大量投与が最も再発率が高く、5-Fu系の経門脈的微量持続投与が低い再発率を示していた。しかし、これも抗癌剤の癌細胞にたいする感受性試験をせずに投与している現状では、抗癌剤の投与は肝転移のtarget organである肝臓における局所免疫能を低下させ、患者によっては肝転移が増強されている心配がある。

私どもはBRMを用いる術後肝転移予防や、大腸癌再発予防について種々報告してきた。例えばBRMを投与するとAOM (アゾキシメタン) によるラット大腸癌の発生を有意に減少させ、大腸粘膜や門脈血中のプロスタグランジンE<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) も有意に低下していた<sup>2)</sup>。BRM投与による門脈血PGE<sub>2</sub>の低下は結果として肝内の免疫能が相対的に増強する。このような免疫能賦活は肝転移を予防できるとの考え方のもとに、ここ数年BRMの肝転移抑制メカニズムについて報告してきた。

では、本当に食物繊維の投与によって肝転移は抑制できるのだろうか？ 私どもの最近の大腸癌発生予防の仕事にアップルペクチン投与による大腸癌発生抑制実験がある<sup>3)</sup>。アップルペクチンはペクチンの中でも特に強力な抗菌作用があり、この作用が腸内細菌叢の変化を生じせしめ腸管内pHの変化、腸内細菌由来の酵素の減少をきたし、大腸癌発生を抑制したと考えられる。その一方でアップルペクチンを投与したラットの腸管粘膜

(Fig.1) と門脈血中 (Fig.2) のPGE<sub>2</sub>も有意に減少していた<sup>4)</sup>。この結果は非吸収性食品であるアップルペクチンは腸内におけるハウスキーパー的作用を介してBRM作用を示したことになる。

はたして、アップルペクチン経口投与は肝転移、転移個数を抑制してしまったのである (Table 1)。この現象を説明するとすれば消化管内においてアップルペクチンのスキヤベンジャー作用が消化管免疫を介して肝内免疫能賦活に関与していたことになる。

食物がこのような肝転移に影響を与えていることは、私共外科医にとって大変に興味を引く現象である。特に癌手術患者の術後の食事にも注意を払うべきことを物語っており、ただ単に、流動食に始まって全粥に終わるという前時代のメニューを再考すべきであることを示唆している。

特に非吸収性食物繊維などの摂取が癌の転移予防に大切な役割を担っているとすれば現在の術後の栄養管理によっては逆に転移を増強している心配もある。癌の手術後の説明不可能な癌遺残の自然治癒はこのようなメカニズムが関与しているのだろうか？。栄養とは吸収されるものだけをテーマとしてきた学問にも問題があるが食物繊維による肝転移の予防が可能であるとすれば癌治療に食品の果たす役割の大きいことに目を覚ます必要がある。

現在までこのような食物繊維による肝転移抑制の報告は皆無であるがBRMの一つとして問題を拡大解釈すればよいのかもしれないが薬物だけに期待を寄せる西洋医学も大いに反省すべきである。

### 参考文献

- 1) 第41回大腸癌研究会プログラム, 1994
- 2) 田沢賢次、他：AOM誘発大腸腫瘍発現と大腸粘膜および門脈中のPGE<sub>2</sub>含有量の変化。消化器癌発生と進展 4:61-64,1992
- 3) Ohkami H. et al: Effects of apple pectin on fecal bacterail enzymes in Azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis Jan. J. Cancer Res. 86:523-529,1995
- 4) 大上英夫、他：AOM誘発ラット大腸腫瘍にたいするアップルペクチンの効果 (第1報) —大腸粘膜および門脈血中のPGE<sub>2</sub>含有量の検討—。消化器癌発生と進展 5:91-94,1993

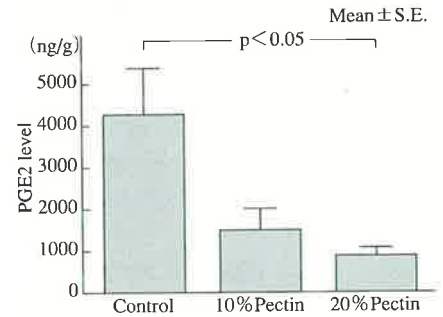


Fig.1 PGE<sub>2</sub> levels in distal colonic mucosa induced by AOM in rats fed diets containing pectin (rats killed at 30th weeks)

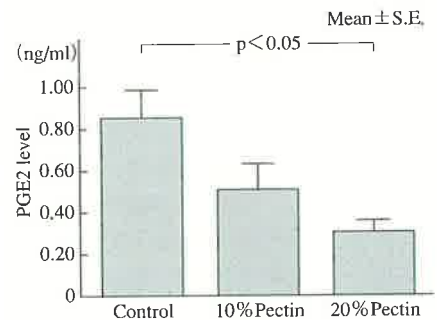


Fig.2 PGE<sub>2</sub> levels in portal vein (rats killed at 30th weeks)

Table 1 Production of hepatic metastasis by 2x10<sup>6</sup> cells of intra-portal AH60C into rats fed 20% Apple pectine

Basal diet	Hepatic metastasis	
	Incidence	Av. no of tumor nodules/rat
Apple pectine (-)	14/15(93.3%)	56.3 ± 12.5 <sup>a</sup>
Apple pectine (+)	7/13(53.9%) <sup>b</sup>	16.2 ± 5.4 <sup>c</sup>

a: mean ± S.E.

b: Significantly different from Apple pectine (-) (p<0.05)

c: Significantly different from Apple pectine (-) (p<0.01)

## 脂肪摂取と発がん

竹下 正純  
(大分医科大学生化学教室教授)

我が国のがん死亡率は近年ますます欧米型に近づきつつある。ご承知のように、平成5年には男性の肺がんが胃がんを抜いてがん死亡率のトップに立った。また、我が国はかつて大腸がん、乳がんが世界でもっとも少ない国の一つであったが、現在これが急速に増えており、欧米諸国に近づきつつある。この原因は何か？

これが食習慣の西欧化に起因しているという意見が少なくない。ソーセージなどの加工肉類が発がんを促すという報告もある。赤身の肉がよくないともいわれる。中でも脂肪摂取量、特に動物性脂肪が最も問題とされている。欧米では脂肪が総カロリーの40%以上を占めている



が、日本では、摂取カロリーに占める脂肪の比率が昭和30年にはわずかに8.7%であった。しかし、この30年間増え続けて、昭和63年に適正比率の上限とされる25%を初めて越え、以後も増え続けており、成人病対策の面から懸念されている。これにほぼ平行するように大腸がん及び乳がんが増えているわけである。

最近では脂肪を構成する脂肪酸の種類が問題になってきた。これに関連する動物実験の結果が数多く出ている。動物モデルによる化学発がん、コーン油、ベニバナ油、牛脂あるいはラードの高脂肪で、低脂肪に比べて大腸がんを増進した。ところが、ココナツ油、オリーブ油及びトランス型脂肪では発がんを促進しなかったという研究が多くの研究室から報告されている。またn-3系の脂肪酸が大腸がんを押さえるところがニシン油、シソ油などを使った動物実験で報告されている。

乳がんにおいても、L.A.Cohenらはニトロソウレア発がんラットにおいて、高脂肪食でベニバナ油>コーン油>オリーブ油>ココナツ油の順に腫瘍の発生率が減少したと報告している。これらの油は右へ行くに従ってリノール酸が減り、オリーブ油ではモノ不飽和脂肪酸のオレイン酸、さらにココナツ油では飽和脂肪酸のラウリン酸が増している。これらのことは食餌脂肪の量のみならずその脂肪酸組成が発がんに対するひとつの要因であることを示している。乳がんに関して最近ハーバードのグループが大規模な疫学研究で脂肪影響が出なかったと報告している。これに対してCohenはNatureへのレターで、差のなかった原因として、「アメリカ国内における脂肪摂取量の幅が狭すぎる。この研究では摂取脂肪の量が最低でも27%と高すぎたため差が出なかったのではのではないか、中国や日本での結果からみても脂肪によるカロリーを少なくとも20%あるいはそれ以下に減らさなければ差が出ない。」と反論している。

イタリア南部、ギリシャ、スペインなど、地中海沿岸地帯において大腸がん、乳がん、前立腺がん及び心疾患、脳血管障害による死亡率が他の欧米諸国に比べて少ないことが疫学的調査で明らかとなっている。この地域の人々の脂肪摂取量は総カロリーの30~40%で、西欧のほ

かの国々に比べて決して少ないとは言えない。にもかかわらずこれらのがんが少ない理由として、オレイン酸を多く含むオリーブ油を多用しているためでないかと考えられている。これに関連してわれわれは一連の実験を行った。先に述べたように、大腸がん、乳がんと摂取脂肪の関係についてオリーブ油を与えた動物実験は多くあるけれども、これらの実験では天然の油を使用しており、脂肪酸のほかに入っている微量成分の影響が無視できない。オリーブ油にはスクアレン、シトステロール、カロテノイドなどが含まれている。たとえば、スクアレンはオリーブ油に7%含まれているが、中川、桑野らはスクアレンが抗がん剤の作用を強めることを報告している。ところで、ベニバナの品種改良によりベニバナ油に多く含まれるリノール酸を減らしてオレイン酸を76%まで増やした高オレイン酸ベニバナ油というのがある。ほかの成分は元のベニバナ油と変りがないので、リノール酸とオレイン酸のみを比較できる。マウスにベニバナ油あるいは高オレイン酸ベニバナ油の高脂肪（重量比で23.5%を脂肪とする）及び低脂肪（同5%）食を与えて、ジメチルヒドラジンによる大腸がんの発がんを調べたところ、ベニバナ油高脂肪食で76%と高率に発がんを見たのに対して、高オレイン酸ベニバナ油では高脂肪食にもかかわらずがんの発生が20%と明らかに低値を示した。この値は低脂肪食における発がん率と有意差がない。このことは、オレイン酸が高脂肪でも発がんを促進することはないことを示している。更に、ラットのニトロソメチル尿素による乳がんについても発がんプロモーションがベニバナ油に比べて、高オレイン酸ベニバナ油で有意に遅くなることが示された。がん予防の観点から、摂取脂肪の量のみならず脂肪酸の種類と発がんの関係が今後ますます論議を呼ぶことになるものと思われる。

## 化学発がんからみたがんの化学予防

津田 洋幸

(国立がんセンター研究所化学療法部長)

近年、がん化学予防物質の研究は急速に進み、疫学的あるいは経験的に安全と思われるいくつかの物質について、

clinical trialによる効果判定のテストが行われている。アメリカでは一般のボランティアを対照とした大規模な投与実験が実施されており、わが国では主としてがん患者を対象とした術後再発および二次がんの予防効果についての研究がすすめられつつある。

Clinical trialにおける被検物質は抗炎症剤等のような医薬品と、食物や嗜好品中に含まれているビタミン類や植物成分に限られており、経験的に安全と思われている物質である。しかし、ビタミン類や植物成分のすべてにおいて慢性毒性試験（発がん試験）の評価がなされているわけではない。また投与用量に関してもビタミン類等の天然物質といえども通常の摂取量の数十倍あるいはそれ以上の量であるため、経験的な安全量とはかなりかけ離れていることになる。そのような場合の発がんのプロモーション作用の有無についての情報は現状では充分でない。

さらに、被検物質が期待される発がん抑制作用以外に、他の臓器においては逆のプロモーション作用を示すこともありうる。例えば、最近注目されているコーヒー豆に含まれるカフェ酸、ゴマ種子に含まれるセサモールはラットにおいて肝の前がん病変の発生を抑制するが、前胃の扁平上皮がんの発生は逆に促進させる。同様に植物中に広く存在するカテコールも肝発がんを抑制するが、前胃の扁平上皮がんばかりでなく腺胃腺がんの発生も促進させる。これらの物質の発がん修飾作用を多臓器にわたり検索すると、被検物質は臓器によって全く異なった発がん抑制（化学予防）あるいは促進作用を発揮し、一つの物質の化学予防作用は必ずしも多数の臓器に普遍的に発揮されるわけではないことが明らかにされつつある。

化学予防物質はすべての臓器でそのようなプロモーション作用や発がん性等の副作用がなく安全であることは当然重要な条件である。しかし、がん予防は緊急の課題である。clinical trialの被検（候補）物質のすべてについて動物実験による安全性の確認を行うには膨大な時間と経費を要する。したがって、化学予防物質の開発では被検物質の適応を重要度に応じて分類して考えると整理がつく。1) 二次発がんに対して使用する場合、2) 疫学的調査に基づく高リスクグループに投与する場合、3) 予防薬として健常人が

長期間服用する場合、の三つのカテゴリーである。すなわち1) の場合は時間的猶予の少ない重要な課題であり、予測される二次がんの発生に対して腫瘍特異的に顕著な抑制作用を発揮する物質であることが優先される。たとえそれが別の臓器に弱いプロモーション作用や発がん性を有する可能性があっても、二次がん発生に対する抑制作用が強力であるため使用せざるを得ない場合である。2) の場合もがん発生の臓器はある程度予測されているが対象が見かけ上健常人であることが多いため投与期間が長くなるか、投与終了後長期間生存する可能性のあるグループである。被検物質の発がんプロモーション作用あるいは発がん性の有無については、あらかじめ動物実験によって確認されることが前提である。投与に際しては安全量に対する十分な情報とそれに基づく注意深い観察が必要となる。3) では保健薬または大衆薬的に投与・服用される可能性が高く、発がん性については然るべき慢性毒性試験による評価を経た物質に限られる。

化学物質の発がん修飾作用は、ある臓器に発がん処置を行った動物を用いて検索される。しかしながら発がん修飾作用は臓器特異的であり、発がん標的臓器に被検物質の修飾作用が発揮されるとは限らない。両者の標的臓器が一致したときのみを検出が可能となる。しかしながら個々の被検物質について、それぞれの臓器を標的とした実験系で検索することは、多大な動物数と労力を要するため検索される数は著しく制限される。このような臓器標的性に起因する問題点に少しでも対応できる方法として多臓器発がんモデルが考案された。この方法ではあらかじめ数種類の発がん物質を投与して消化器、呼吸器、泌尿器、内分泌器等のいくつかの主要臓器に発がん処置を行い、その後一定期間被検物質を投与することにより、これらの臓器に対する抑制あるいは促進作用を個体レベルで検索するシステムである。この方法によってがん化学予防候補物質の臓器特異的発がん修飾作用について、いくつかの新しい知見が既に得られている。

以上から、がん化学予防物質のclinical trialは当面の課題として重要度に応じた適用を行う一方、種々の実験系で可能な限り多数の物質を見出し、それらを多臓器発がんモデル等によって予防作用の

臓器特異性と安全性に関する基礎データを取得する努力が必要である。それらのデータが充分であれば化学予防物質の投与に際して、臓器を標的とした処方、複数の臓器を標的とした組み合わせ処方、さらに副作用として他の臓器にプロモーション作用を示すときにこれを軽減あるいは打ち消す組み合わせ処方等を考案することが可能となり、化学物質によるがん発生の予防はさらに前進するものと期待される。

## 淡色野菜類の白血球活性化能

山崎 正利

(帝京大学薬学部薬品化学教室教授)

野菜や果実などの植物性食品をよく摂取する人は、発癌のリスクや種々の成人病に対する罹患率が低いことが、疫学調査でよく知られている。そのような現象を担う物質として、ビタミン類、特にカロチノイド類が注目されている。しかしそれが全てであろうか？

野菜を摂取してきた人類の長い時間を考えた時、ビタミン類が明らかになってきた栄養学の歩みは、とても短いことに気づく。実際、栄養学の知識をもたないチンパンジーも、体調が悪いとある種の草を食べ元気になるという。そのような草には、種々の生物活性を示す成分が豊富に含まれている。つまりヒトが選択してきた野菜にも、既知の栄養学、ビタミン学では把握しきれない成分や機能が存在し、様々な効能を示していると考えられる方が合理的でありごく自然であろう。事実野菜の栄養学的御三家、ビタミン、ミネラル、センイの他に、たとえば抗酸化物質、抗変異原物質、抗プロモーター物質が含有されており、大きな意味をもっているのは広く知られているところである。

さて、野菜の効能の研究を考えた時、主に半分の世界しか検討していないことに気づく。たとえば野菜成分による発癌の低下作用では、抗変異物質にせよ、抗プロモーター物質にせよ、傷つき癌化していく細胞に直接作用する局面を検討していることになる。一方、体内では日々、変異、癌化した細胞が生じており、それらは白血球を主とする免疫監視機構により除去されていると考えられている。実際、免疫賦活剤の投与により発

癌率は低下し、免疫抑制剤の投与により発癌率は増加する。つまり体内に入った野菜の成分は、癌化を直接抑制するだけではなく、白血球の活性化を引き起こし発癌を抑制するという、もう半分の世界でも作用している可能性があるのではないだろうか。

我々は最近、白血球の量や質に大きな影響をおよぼす免疫賦活剤的成分が、野菜や果実に豊富に含まれていることを明らかにしつつある。通常食している野菜では、キャベツ、ナス、ダイコンといった淡色野菜に強い白血球活性化成分が含有されていた。その強さは臨床で用いられているBRMに匹敵する程であった。キウリ、タマネギといった淡色野菜もホウレンソウやニンジンなどの緑黄色野菜と同程度の強さを示した。一方、ピーマンやアオジソといった緑黄色野菜は、白血球活性化能がほとんどなかった。この白血球活性化能の序列は、カロチンやビタミンの序列とは全く関係ない。

緑黄色野菜が強調されているが、実は淡色野菜の有効性を指摘する研究も少くない。たとえば、癌の疫学調査でもカリフラワー、キャベツ、タマネギ、ナスなどの淡色野菜も有効性が報告されている。変異原性抑制試験でも、キャベツ、タマネギ、ダイコン、レタスといった淡色野菜は、ニンジンと同程度の効果を示すことが報告されている。ちなみにピーマン、パセリといった緑黄色野菜は抑制効果を示さないという。小清水博士らによるイニシエーション抑制、プロモーション抑制物質の検索でも、ゴボウ、ショウガを始めとして緑黄色野菜以外の野菜にも活性物質が広く分布していることが報告されている。このように、緑黄色野菜がかならずしも万能ではないと思われる。体に良いのは、決して緑黄色野菜だけではないはずである。世の中は、イメージとビタミン学に支配され、緑黄色野菜が強調され過ぎていないだろうか？

最近、白血球は感染症や癌だけではなく、種々の成人病と係わりあいをもつことも分ってきた。たとえば、動脈硬化に関係する変性脂質やコレステロールは、マクロファージがその代謝に大きな意味を持っている。すなわち、マクロファージを活性化すれば、脂質代謝の調節を通じ病気の改善、予防がある程度期待できる。実際その考えを支持する実験モデルの結果もある。先に、野菜を良く摂取す



るヒトは、成人病の罹患率が低いと述べた。このことも、おそらく野菜の成分が白血球を適度に活性化し、成人病の予防、改善に参与している局面があると想定される。

以上、緑黄色野菜は万能ではなく、淡色野菜も重要であること、食品成分はその直接作用に加え、体の細胞との薬理(食理?)的作用の解明も大切であること、白血球というunityを中心に野菜の作用の良さを追求すべきと思われる。(本稿は、化学と生物、33、145、1995の一部手直ししたものです)


## 「食品因子の化学とがん予防」 国際会議開催によせて

大澤 俊彦  
(名古屋大学農学部教授)

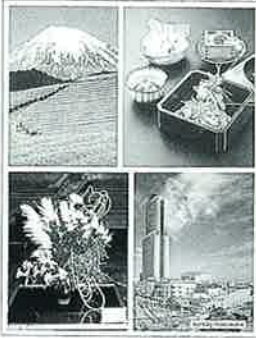
環境、なかでも、膨大な疫学研究のデータを背景にした研究により、「食生活」が「がん」の発生に及ぼす重要性は現在では世界の研究者に広く支持されてきています。1990年には米国国立がん研究所により発表され、多くの注目を集めた「デザイナーフーズ」は、[がん予防の目的にデザインされた植物成分を基礎的に含む食品]という概念であり、このプログラムの基本的な考え方は、あくまで食品の形態を保ちながら、野菜や果物の持つがん予防効果に着目し、その科学的な根拠を明らかにして、実際の食生活に取り入れる可能性を求めようというものであります。われわれが日常口にする植物性食品のなかに、どんなに多くのがんを引き起こす成分が存在していたり調理や食品の加工で生成する可能性があるのか、また、逆に日常わたしたちが口にしてる食品中に「がん予防の期待がもてる成分」が存在しているのか、現時点までの最新の情報も含めて科学的な根拠のある信頼性の高いデータが必要となってきています。このような背景で、1992年Washingtonでアメリカ化学会の主催で“Food Phytochemicals for Cancer Prevention”とのタイトルでシンポジウムが開催され、著者もオーガナイザーの一人として参加したが、予想以上の大盛会でした。この内容は、昨年に2冊の本としてアメリカ化学会より出版され、第1巻は“Fruits and Vegetables”であり、また、第2巻は“Teas, Spices and Herbs”にまとめられました。この本には、多くの反響が

2nd Announcement

*International Conference on Food Factors:  
Chemistry and Cancer Prevention*



December 10 - 15, 1995  
Aet City Hamamatsu, Hamamatsu, Japan



Plan now to attend ICoFF in 1995, in Japan

あったため評価の高い出版物に与えられる“Platinum Award”が授与されるとの連絡を最近受けてこの分野に対する興味の大きさに驚いた次第です。

さらに、このシンポジウムを主催したラトガース大学Ho教授より、「デザイナーフーズプログラム」の一応の終了の年である1995年に日本で次の会議の開催の要請をうけました。アメリカで産声を上げた「デザイナーフーズ」計画も世界的な規模で注目されつつあり、また、10年ほど前に日本での始まった「機能性食品」の概念も「ファンクショナルフーズ」として世界的に定着しつつありますが、実際には昨年末までに「特定保健用食品」として厚生省により23種類の製品が認可されたのみです。しかも、その多くは、既知の物質、例えば、オリゴ糖や食物繊維などが強化された食品であり、現時点では、新しい「機能性成分」を含んだ食品は認可されてはいません。著者も日本における「機能性食品」とアメリカでの「デザイナーフーズ」計画の両方に参加してきましたが、特に痛感したのが、食品に含まれる「がん予防因子」の分子レベルでの解明であり、また、このような食品が実際に「がん予防」につながるための客観的かつ簡便な「評価法」の開発も重要なアプローチであると感じました。

このような背景で、2年ほど前から医学、薬学や食品化学などの分野の有志の研究者を中心に活発に議論が行われた結果、会議の正式名称は「食品因子の化学とがん予防」国際会議 (International Conference on Food Factors: Chemistry and Cancer Prevention) として実行委員会が組織されました。この会議の特長は、食品素材による「がん予防」の化学と機構解明を目的に、基礎から臨床も含めた広い分野を網羅した世界の一線の研究者が最新のデータを持ち寄っての討議です。幸い、予定した海外からの招待講演者のほとんどがこの会議の趣旨に賛同し招待を受諾しており、現在も承諾の返事が集まりつつあります。また、組織委員会は各種の財団や企業を対象に基金の募集を進めつつあり、できれば、若手の研究者や韓国や中国をはじめとする東南アジア諸国からの研究者へも旅費の援助ができればと努力しています。

この「国際会議」では、「食と健康」をテーマにデザインされた新しい概念の食品や食品素材の展示と共に、テクニカルセッションをもうけて、食品の加工などの過程におけるがん予防因子の変化や定量法や評価法など企業の立場からの発表や紹介などの企画も進めつつあります。また、情報や意見の交換を目的としたミキサーなども準備を進めており、世界でも例をみない極めてユニークな企画となるものと期待しています。

さらに、日、米、加、豪の化学会が1995年12月17日(日)-22日(金)ハワイ州ホノルル市で開催予定の環太平洋国際化学会議でのシンポジウム「食品、生体中のフリーラジカル捕捉因子」の企画も委嘱されていたので、このシンポジウムを本国際会議のサテライトシンポジウムとして位置づけて準備を進めつつあります。また、本国際会議に関連した企画としては1995年12月9日(土)-10日(日)には静岡市で「静岡健康・長寿学術フォーラム」が予定され、また、12月16日(土)には浜松市民を中心とした一般向けの講演会が企画されています。企画などの詳細は未定の部分も多く、組織委員会を中心に検討を進めつつあるので、皆様方の積極的なご参加を強くお願いすると共に、ご意見やご提案などいただけますようにご協力をお願い致します。