

NEWS LETTER

No.9 Sep. 1996

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

熱心に第3回研究会

名古屋で180人が参加、討議

第3回日本がん予防研究会（代表世話人・伊東信行名古屋市立大学学長）が8月1日（木）、2日（金）の両日、名古屋国際会議場に180人が参加して開催された。初日は伊東代表世話人の開会あいさつに続いて一般口演13、ワークショップⅠ「緑茶成分によるがん予防」6、示説発表16があり、最終日はワークショップⅡ「大腸がんの化学予防」8、一般口演7の最新の研究成果を発表した。会場の参加者からも熱心な質問が相次ぎ、がん予防研究向上への確かな手応えを感じた。



代表世話人あいさつ

非常に暑い中をたくさんこの研究会にお集まりいただきまして有り難うございます。第3回目ということでございますが、第1回目は爽やかな北海道で第2回目はがんセンターの超モダンなミーティングというわけでありまして、第3回目は名古屋で超モダンではなくて超クラシックスタイルでやることになりました。超モダンでありますと「懇親会がないからいやだ」という意見もありましたので、きょうは夕方懇親会もごございますので、どうぞご出席いただきたいと思ひます。

皆さんのがん予防研究会というのは非常に若い研究会でありますけれども、熱心な方々が新しい成果をお持ち寄りいただきまして活発にご討議いただきたい。そして、この会を更に大きなものに進めていきたいと思ひます。幸い全国各地でがん予防に関する新しいデータも続々出ておりますので、この会とそれから秋に開かれます癌学会、それからその他の会でやはり皆さんがお出しになっている成果を絶えることなく出していただきたい。それがこれからの研究の発展につながるであろう、というふうに思ひます。私はこの会が立派なと申しますか大きな成果を上げて世間から注目され国際的にも注目されるような会になりたい、というふうに思ひます。

きょうはこの会だけではなくてUICCの関係の会もごございますし、それから明日は世話人会ということで来年の会合の先生方もお決めいただこうと思ひますので、どうぞその際にも活発なご意

あいさつをする伊東信行代表世話人



見を賜わりたいと思ひております。どうぞ2日間よろしくお願ひ致します。

(伊東信行・名古屋市立大学学長)

一般演題 口頭およびポスター

一般演題として36題（口頭20題、ポスター16題）の発表が行われた。その内、肝がん予防に関するものが11題を占め、活発な研究が展開されていることがうかがわれる。これらの研究において、肝発がんのモデルとしてはいくつかのものが用いられているが、コリン欠乏アミノ酸食による肝発がんに関して、その有用性に関する質疑があった。（病理組織的にみてヒトの肝発がんの過程で観察される像に近いことから有用性が高いと考えられている。）この実験系を用い

て、合成レチノイドであるN-(4-hydroxyphenyl) retinamide (4-HPR) や、タイ産の野菜であるナンキョウから単離された1'-acetoxychavicol acetate (ACA)、cyclooxygenase 阻害剤であるpiroxicamが肝発がんを抑制する可能性があることが報告された。なお、レチノイドに関しては、非環式レチノイドがTGF- α のautocrine loop 阻



熱心な発表、討議が二日間にわたって行われた。3号館国際会議室

害によるアポトーシス誘導によって発がん過程にある肝細胞を排除し、肝発がんを抑制するという機序が提示された。しかも、このような効果が、発がん過程の一時期において著名に見られることも示唆され、注目された。なお、4-HPRによっても同様のことが起こるのか否かも興味ある点である。ACAの作用機序に関する報告も行われ、superoxide産生系を抑制することによって細胞内での過酸化物質量を低減させることが示された。また、ACAが皮膚発がんプロモーションを抑制することも報告された。合成抗酸化剤である1-O-hexyl-2, 3, 5-trimethylhydroquinone (HTHQ) がGlu-P-1による肝発がんを抑制することが長期実験によって確認された。抗酸化作用を持つ化合物は天然の中にも多く存在するが、カロテノイドもその一例である。今回の研究会では、カロテノイドの中で、リコピン、フコキサンチン、アスタキサンチンに肝発がん抑制効果のあることが報告された。水溶性イオウ化合物であるS-methylcysteine やcysteineがプロモーション期、イニシエーション期の両方において肝発がんを抑制することも報告された。SobrerolがMeIQxによって誘発される肝発がんに対して抑制効果を有することが示唆された。以上のように、種々の化合物が肝発がん予防物質としての可能性を持っていることが示され、一部のものは作用機序解析も進んでいるが、まだどの化合物に重点を置いて開発を進めることが適切なかを判断できる状況には至っていない。ところで、肝発がんのプロモーターであるsodium phenobarbital (PB)がある範囲の低用量では逆に抑制作用を示すこと

が発表され注目された。また、インターフェロンに関して、C型慢性肝炎患者に肝の繊維化が進行していない段階から積極的に投与すべきであるという提案が臨床的な研究結果に基づいて発表され、大きな反響を呼んだ。いずれにしてもこのような臨床におけるデータは貴重であり、今後の展開が期待される。

さて、大腸がん予防に関する発表が多かったことは特筆すべきであろう。(ワークショップでも大腸がんの化学予防が取り上げられ、それも入れると全部で14題にのぼった。) その中で、新しい大腸発がん抑制物質として可能性が出てきたラクトフェリンに関する研究結果報告は、興味を引くものであった。また、APC遺伝子変異マウスの消化管自然腫瘍発生に対する効果を見る実験系は極めて意義の高いものと考えられ、注目された。ただ、今回の発表では、食餌中カルシウムの影響についての検討結果が報告されたが、腸管と胃とで効果が逆になるなど、解釈が難しいところがあった。今後、別の化合物での検討が継続されるものと思われるが、その結果に期待したい。また、脂質関連の発表(高脂肪食による大腸aberrant crypt fociの増加、ドコサヘキサエン酸による大腸腫瘍の抑制、シソ油による大腸腫瘍の抑制)がやはり多かった。その他、短鎖脂肪酸による大腸がん細胞tissue transglutaminase誘導についての報告も行われた。



会場からの質問をテキパキとさばく座長=3号館国際会議室

胃における発がんに関しては、irsogladine maleateがMNNG-glyoxal誘発腺胃腫瘍を抑制すること、チオプロリンが十二指腸胃逆流ラットにおける胃発がんを抑制することが報告された。また、残胃発がんを抑制するためには、脂肪摂取量を低減させることが有効であることを示唆する実験結果や、残胃がん予防に適した術式の検討結果についても報告があった。

レチノイドの一種であるKYN-54が4-NQO誘発口腔発がんを抑制することが報告された。

肺発がんに関しては、トコトリエノール、リコピン、 α -カロテンに4-NQO/glycerol誘発肺腫瘍抑制効果のあることが報告された。一方、茶カテキンには抑制効果が認められなかったという報告がなされた。

前立腺発がんに関しては、DMAB/テストステロン誘発ラット前立腺がんモデルにおいてシソ油や、Finasteride (5 α -reductase inhibitor) およびCasodex (pure anti-androgen) が抑制効果を示すこと、その一方でインドメタシンは無効であることが報告された。

前立腺がんや乳がんを予防すると考えられている genistein およびその配糖体で



掲示された資料を基に説明者も参加者も真剣な示説発表＝4号館ポスター会場

ある genistin の定量に関する発表も行われ、大豆および大豆製品中の含量が明らかにされた。

Nicotinamide が、BOP 誘発臓がんに対して抑制効果を示すことが報告された。

前立腺がんや膵がんの動物実験は難しいためその予防実験はまだまだ少ないのが現状であるが、重要性は高く、今後この分野に取り組む研究グループが増えることを期待したい。

Phenethyl isothiocyanate (PEITC) の発がん予防機序について解析し、細胞回転の制御と phase I 酵素の活性抑制が重要であることを示唆する結果が得られたことが報告された。

がん転移化学予防効果の評価を行う場合に役立つ実験系として、*lacZ* 遺伝子導入による Lewis 肺がん微小転移モデルが紹介された。

また、多重がん発症のハイリスクグループをスクリーニングする方法として、遺伝子不安定性を検定することの有用性が報告された。指標としては、マイクロサテライト領域におけるレプリケーションエラーの検出を用いており、診断の自動化も進んでいることが紹介された。

なお、新しい発がんプロモーターとして、フモニシン B1 および一酸化窒素 (NO) ドナーが報告され、注目された。

以上のように、多彩な報告が集まり、参加者にとって情報収集に役立つ一般発表であったことはまちがいないところである。また、ワークショップと併せて聴くことによって、さらにインパクトの大きなものになったと考えられる。

(西野輔翼・京都府立医科大学学生化学教授)

ワークショップ I 緑茶成分によるがん予防

緑茶成分によるがん予防に関してはマウスでは皮膚、前胃や肺発がんのイニシエーションやプロモーションに対する抑制効果が数多く発表されてきたが、ラットやハムスターに関して我々がその効果を期待している内部臓器のプロモーションやプログレッション期における抑制実験はまだ比較的少ない。ワークショップ I では種々の実験系を用いた茶成分の発がん抑制に関する6つの演題が発表された。

京都府立医大の岩田先生らは0.1%脱カフェイン緑茶抽出物およびEGCG含量を増量した緑茶抽出物のENNGマウス十二指腸発がんに対する抑制効果について報告し、脱カフェインでも抑制効果は同様に見られ、EGCGを増量すると抑制効果がより増強すると結論づけているが、従来の量のEGCGの対照群と比較する必要がある。また、より長期の、組織学的検索の充分なされた検討が望まれる。また、十二指腸腫瘍はヒトにはほとんど認められないため、他の消化管での検討も望まれる。

奈良医大の真嶋先生らはBOPによるハムスター短期膵発がんモデルを用いて、 α -、 β -carotene および0.1、0.01%緑茶ポリフェノール (GTP) の抑制効果を検討し、ヒト膵がんに相当するハムスター膵管がんのプロモーション・プログレッションに対して β -caroteneは効果が認められたものの、GTPには抑制効果は観察されず、膵発がんに対してはGTPの

効果が期待されないことを明らかにした。

東邦大学の松島先生らはBBNでイニシエーションを行ったラットに、我々が摂取しているのと同程度の濃度の緑茶、煎茶、ほうじ茶、抹茶、ウーロン茶、紅茶あるいは1.5%粉末茶葉を与えた結果、煎茶、ほうじ茶あるいは茶葉を投与した群で膀胱腫瘍の発生頻度や体積が減少し、抑制効果が認められたという興味ある発表がなされた。GTPとの効果の比較、病理組織学的検索などが今後望まれる。

名古屋市立大学の田中先生らはDMBAで発生させたラット乳腺腫瘍の増殖に対するGTPの影響について発表したが、一旦発生した乳腺腫瘍の増殖に対して0.5%GTPはEGCG含量の多少(50%あるいは80%)にかかわらず抑制効果を全く示さず、ヒト乳がんの高危険度群に対する予防薬としての応用には問題のあることが示唆された。

三井農林の原先生らはDENをイニシエーターとしてラットに投与し、その後プロモーターとしてフェノバルビタールを与えると肝の前がん病変であるGST-P陽性細胞巢の数および面積は増加したが、茶カテキンのなかでもエピカテキンガレート、あるいは紅茶およびウーロン茶抽出物をフェノバルビタールと同時に与えると減少することから、これらが肝発がんを抑制すると結論づけている。興味ある実験結果ではあるが、これは肝発がんのプロモーターであるフェノバルビタールの作用を抑えたと解釈すべきであろう。イニシエーション後にフェノバルビタールをしない場合の結果が期待され

る。

京都府立医大の菊岡先生らはDMHを投与した大腸粘膜におけるリン脂質の過酸化に対する緑茶抽出物(GTE)の抑制効果をHPLCを用いた化学発光測定法で検討し、GTEによる生体膜リン脂質の過酸化の抑制が発がん抑制に関与しており、過酸化脂質の定量が発がんイニシエーションのバイオマーカーの一つになる可能性を示したが、8-OH-dGとの感受性の差異、プロモーション段階での抑制メカニズムの検討も望まれる。

茶あるいはカテキンを含めた茶抽出物には現時点で発がんを促進するという結果は出されていないが、イニシエーション、プロモーション両段階で普遍的に発がん抑制を期待することには他の抑制物質と同様に無理がある。また、同一の臓器でも抑制の有無について研究機関の間で異なった結果が得られており、一致したコンセンサスが得られていないのが現状である。これは用いた動物、投与濃度、茶の成分、実験系などの相違によるものと考えられるが、この差異の原因を追求し、抑制に必要な条件を把握する必要がある。我々が日常飲んでいる茶、あるいはカテキンなどの茶抽出物のどちらが効果があるかという問題は、今後茶成分を食品としてあるいは医薬品として応用するかという問題にも関連することであり、さらに検討を進める必要がある。

緑茶成分の介入試験はすでに開始されているが、このような動物実験の結果をさらに大規模な介入試験や、食生活を含めたがん予防にどのように生かしてゆくかということは今後の大きな課題と考えられる。動物実験はあくまでヒトに生かすデータを得るのが目的であり、従ってヒトの発がん条件にできるだけ即したモデルを用いた実験を行うべきであろう。

(広瀬雅雄・名古屋市立大学医学部第1病理助教授)

ワークショップⅡ 大腸がんの化学予防

化学予防のターゲットとして大腸がんが選ばれる理由の主なものとして、予防のために経口摂取する物質が大腸に接触することが明瞭であることがあげられる。さらに、対象が人間の場合、大腸がんの早期診断が比較的容易であること、動物実験でも aberrant crypt foci (ACF) を

標識にして短期実験が可能であることなどがある。このような背景から、今回も8題の演題がまとまって、ワークショップとして約2時間の発表、討論を持つことができた。いずれの演題も充実した内容で、活発な質疑応答があり、ワークショップとして成功したと判断される。

まず、Kim, J.M. (国立がんセンター・研・化学療法部) らは、1, 2-dimethylhydrazine (DMH) によるマウス大腸発がんモデルにおいて、カロテノイド (fucoxanthin, lycopene, lutein) とクルクミンおよびその誘導体 tetrahydrocurcumin による予防効果を報告した。ACFを指標として検討した結果、fucoxanthin, lutein, tetrahydrocurcumin 投与群ではACFの発生が有為に抑制され、これらカロテノイドやクルクミン誘導体による大腸がんの化学予防の可能性が指摘された。

高橋真美 (国立がんセンター・研・がん予防研究部) らは、加熱食品中に存在する変異原・がん原物質である 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo [4, 5-*b*] pyridine (PhIP) によって誘発されるラット大腸 ACF に対する docosahexaenoic acid (DHA) の抑制効果について検討し、DHA 投与が PhIP 誘発 ACF を有為に抑制することを明らかとした。DMH や azoxymethane などの人工合成発がん剤で誘発される大腸がんのみならず、環境中に実際に存在する PhIP による大腸発がんに対しても DHA が抑制効果を示す可能性を指摘した点で注目された。

Salim, E.I. (大阪市立大学・医・1病理) らは、DMH 誘発大腸発がんモデルを用いて、ビタミンD誘導体である 24, 25-dihydroxyvitamin D3 による予防効果を報告した。ACFの発生と増殖に対して 24, 25-dihydroxyvitamin D3 が有為な抑制効果を示し、近位結腸での ACF の減少が著明であること、血清カルシウムレベルの変動との関連性などが指摘された。

尾上正治 (ヤクルト本社中央研究所) らは、腸内細菌4種10菌株を無菌ラットに定着させた人工菌叢ラットを作成し、DMH 誘発 ACF に対する影響について無菌ラットとの比較検討を行った。無菌ラットに比較して人工菌叢ラットでは DMH 誘発 ACF の形勢が著明に促進されることが示された。しかし、この人工菌叢に *Bifidobacterium brevel* 株を付加することにより ACF の形成が低下したことから、この菌株が大腸発がん抑制効果を

有する可能性を指摘した。腸内菌叢の大腸発がんへの関与を解析する上でこのような人工菌叢を用いた検討の重要性が示唆されたが、用いた化学発がん剤の違いによって結果が異なることなどの問題点も指摘された。

田中卓二 (岐阜大・医・1病理) らは、フラボノイドの hesperidin と diosmin について、ラットの実験的大腸がんと口腔がんに対して抑制作用があることを示した。これらのフラボノイドは、抗炎症作用や抗酸化作用があることが知られている。Azoxymethane で誘導した大腸がんに対しては、hesperidin, diosmin とともに、イニシエーション相での投与ならびにプロモーション相での投与で有効であり、複合投与も有効であった。また、これらの経口投与は、4-nitroquinoline 1-oxide 誘導で生ずる口腔がんも有意に抑制した。フラボノイドには抑制作用のあるものがすでに知られているが、今回の研究でまた新顔が登場したことになる。

「砂を嚙むような」という表現があるが、ひょっとしてそれは健康によいのかもしれないという興味ある発表が、南村哲司 (富山医科薬科大・2外科) らによってなされた。彼等は、漢方で用いられる麦飯石 (石英系の多孔質鉱物) に着目し、ラット大腸腫瘍モデルに対して、それが抑制作用を持つことを見出した。すなわち、azoxymethane 誘導のラット大腸腫瘍が 20% 麦飯石含有食で有意に抑制された。その際、それぞれの腫瘍のサイズについては有意差は認められず、腫瘍成長は抑制しないことがわかった。恐らく、発がん物質を麦飯石が吸着したり、希釈したりする作用、すなわち繊維質などと類似的作用によるのであろうと推定された。

大腸がんの早期症状として、ACF が動物実験でよく利用されている。ACF が人間の腸がんでも早期病変として取り扱ってよいかどうかは、予防実験の根拠にも関連して重要な問題である。勝木伸一 (札幌医大・4内) らは、拡大内視鏡を用いて、正常人、腺腫保持者、および大腸がん患者を対象に広範な研究を行った。その結果、決定的にはいえないが、ACF は少なくとも一部は腺腫へと成長していくことが認められた。また、彼等は、chemoprevention の試みとして、非ステロイド系消炎剤 (NSAIDs) の予防効果を調べたところ、ACF の減少ならびに



懇親会で乾杯する研究会の参加者たち＝1号館7階展望レストランにて



ずらり並んだ豪華な料理＝1号館7階展望レストラン

腺腫の減少が認められた。

石川秀樹（大阪成人病センター）らは、小麦フスマが人間の犬腸がんを予防する可能性について、診療の場での介入試験を3年前から行っている。今回はその進捗状況の報告とともに、がんの指標としていくつかの生物学的計測についての検討をしていることを述べた。彼らはまた、小麦フスマという特別な食品を与えるのではなく、単に食事指導のみを行

うというグループも作って研究を進めている。これらの研究は、これから長い年月を経て結果が得られるという根気の要る研究である。これは人間のがん予防のための勇気あるトライアルであり、好結果が得られることが期待される場所である。

（若林敬二・国立がんセンター研究所がん予防研究部長、早津彦哉・岡山大学薬学部薬品化学教授）

懇親会でも研究会の続き？

第3回研究会の懇親会は初日の8月1日夜、名古屋国際会議場1号館7階展望レストラン「パステル」で開かれた。研究会参加者のほとんどが出席、料理に舌鼓をうっていた。中には研究会での質疑が不足なのか、グラスを片手に熱心に議論する会員も少なくなかった。

UICCシンポジウム 家族性腫瘍とがん予防

平成9年5月14日～16日、神戸

UICCシンポジウム（会長・宇都宮讓二兵庫医科大学第2外科教授）が、『家族性腫瘍とがん予防』をテーマに平成9年5月14日から16日までポートピアの神戸国際会議場で開かれる。化学予防に関しては、人に対する介入試験を中心とした会議になるよう準備を行っている。また、このシンポジウムでは、ポスターセッションとして、本邦における化学予防の介入試験のプロトコルの発表をお願いする予定である。現在、介入試験を行いつつある、または準備している方は、ぜひとも発表をお願いします。

詳細、問い合わせはUICCシンポジウム化学予防作業班事務局、大阪府立成人病センター研究所第10部、石川秀樹まで。

〒547 大阪市東成区中道1-3-3

TEL：06-972-1181

FAX：06-981-3000

緑茶によるがん予防

小國伊太郎、原田 昇
(静岡県立大学短期大学部)

山田正美、室久敏三郎
(静岡県西部浜松医療センター)

はじめに

お茶は、ツバキ科に属す常緑樹であるチャの葉から作られるが、その製法によって、不発酵茶（緑茶）、半発酵茶（ウーロン茶）、発酵茶（紅茶）に分けられる。最近、緑茶の機能性に関する研究が、日本を中心に進められ、表1に示すようにがんをはじめとする成人病、食中毒、インフルエンザ、虫歯の予防などに効果があることが明らかにされ、これらの作用が、主に緑茶の渋味成分であるカテキン（ポリフェノール類）によることが明らかにされてきている。長い間、嗜好飲料として親しまれていた緑茶が生体調節機能をもつ食品として、世界的に注目されるようになってきている。

本稿では、筆者らが行ってきたがん予防機能を中心に述べることにする。



著しく低い。筆者らは、この事実に興味をもち、静岡県のがん死亡の実態をさらに詳しく知るため、県下75市町村別に、がんの種類ごとに、標準化死亡比(SMR)を算出し、「がん分布図」を作成、検討した。1969年から1982年の14年間の胃がんSMRの結果を図1に示した。この「がん分布図」によると、男女とも胃がんについては、静岡県中・西部の大井川及び天竜川上流地域並びに両河川の周辺地域のSMRが著しく低いことが明らかである。全部位がんやその他のがんについても、胃がんと同様の傾向が認められた。¹⁾

a) 緑茶生産地にはがん死亡が低い

これらの胃がん及び全部位がんSMRの低い地域の特性について種々検討した結果、全部位がん、胃がん及びその他のがんのSMRと緑茶の市町村別生産量との間に、有意に負の相関が認められた。²⁾

例えば、1969年～1982年の14年間の結果では、緑茶生産地として有名な中川根町で、胃がんSMR(男20.8、女29.2)は著しく低く、全国値の約1/5(男)となっている。これに対し、緑茶非生産地であるH町の胃がんSMRは、男114.1、女106.2と全国値を上まわっていた。²⁾

b) 緑茶生産地の住民は緑茶を多飲している

ヒトのがんの原因は、主として、食生活を中心とするライフスタイルに起因すると考えられている。胃がん抑制因子を探る試みとして、静岡県において胃がんSMRの著しく異なる地域を抽出し、緑茶摂取に関する調査を実施し、比較検討することとした。1982年秋、静岡県衛生部の協力を得て、胃がんSMRが県内で最も低い中川根町に本川根町及び川根町を加えた3K町(川根3町)とそのSMRが比較的低いS市(島田市)と、静岡県西部地域で、そのSMRが比較的高いO町の三地域を抽出し、35歳以上70歳未満の住民839名を対象に緑茶摂取調査を実施した。その結果を、性別、年齢別に集計分析をおこない解析した。その結果、胃がんSMRの低い3K町とS市の住民は、O町の住民と比較して、男女とも緑茶をよく飲用し、さらに茶葉を頻繁にとりかえ、やや濃いめのものを飲んでいる傾向が有意に認められた。²⁾

筆者らは、さらに1987年11月、静岡県内の緑茶生産地の川根町及び中川根町、非生産地のH町及びK村の35歳以上70歳未満の住民1,240名を対象に、同

1. 静岡県の緑茶生産地における疫学的観察

わが国の「人口動態統計」によると、都道府県別にみた場合、静岡県のがん粗死亡率は、男女とも全国平均に比較して

表1 カテキンの機能性

- 発がん抑制作用
- 抗腫瘍作用
- 突然変異抑制作用
- 抗酸化作用
- 血中コレステロール低下作用
- 血圧上昇抑制作用
- 血小板凝集抑制作用
- 血糖上昇抑制作用
- 抗菌作用(食中毒予防)
- 抗インフルエンザ作用
- 虫歯予防
- 口臭予防(脱臭作用)など

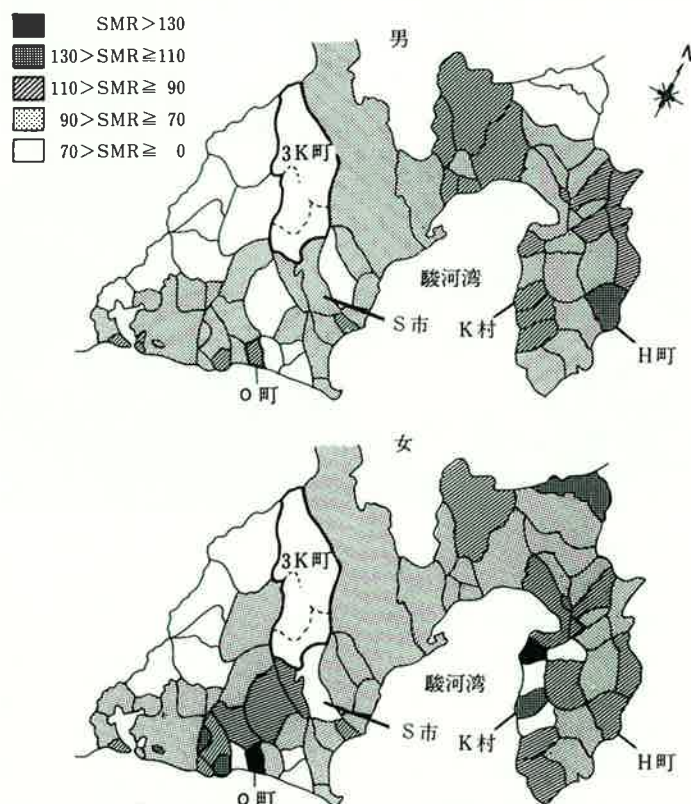


図1 静岡県における市町村別胃がんSMR分布図(1969～1982)

様な調査を実施した。その結果、緑茶生産地の住民は、非生産地の住民と比較して、茶葉を頻繁に取りかえ、緑茶を高頻度に摂取する傾向が有意に認められた(図2)。³⁾

2. 緑茶の抗腫瘍及び発がん抑制作用に関する実験的検討

緑茶のがん予防に関する実験的研究は、主として、a) 抗腫瘍、b) 発がん抑制、c) 発がん多段階過程の抑制、d) がんの転移抑制の4点からさまざまな実験系で検討されているが、本稿では、上述した疫学的観察の結果にもとづいて行った実験結果を中心に述べる。

a) 抗腫瘍作用

実験腫瘍として、サルコーマ180を用い、マウス(5週齢)に緑茶葉の熱水抽出物を経口投与し、緑茶葉の抗腫瘍作用を調べた。その効果判定は、腫瘍重量の増加抑制を指標とした。サルコーマ180移植後3週間後腫瘍重量は、熱水抽出物を与えなかったマウス群では2.04gとなったのに対し、抽出物を1日、1回、4日間、200mg/kg、400mg/kg及び800mg/kg投与したマウス群では、それぞれ腫瘍重量が、1.85g、1.02g、0.82gであった。すなわち、800mg/kg投与の場合、その抑制率

は約60%となり、緑茶の抗腫瘍作用が有意に認められた($p < 0.01$)。⁴⁾

b) 発がん抑制作用

緑茶抽出物や緑茶カテキンの実験動物を用いる発がん抑制効果に関する研究は、主に日本、中国及びアメリカにおいて行われ、最近その成果が相次いで報告されてきている。抑制作用が明らかにされている発がん部位は、皮膚、食道、前胃、腺胃(ヒトの胃がんと関連から重要)、十二指腸、小腸、大腸、肺、肝、すい臓、乳腺、膀胱などの臓器である。発がん抑制効果はいわゆる化学発がん剤によるものだけでなく、紫外線によるもの、自然発生がんの抑制も報告されている。緑茶抽出物やカテキン類による処理は、発がんのイニシエーション期、プロモーション期、及びプログレッション期あるいはその全期間におよぶ検討が行われ、いずれの段階においても有効性が確認されている。投与形態は皮膚への塗布や混餌、または飲水投与のいずれかである。

筆者らは程書鈞(中国医学科学院・癌研究所)らとの共同研究で、マウスに発がん前駆物質(体内で発がん物質に変化するもの)であるサルコシン(2級アミン)と亜硝酸ナトリウムを同時に経口投与し

て誘発される上部消化器(食道及び前胃)の発がん抑制に対する緑茶抽出物の影響を調べた。上部消化器の発がん率は、対照群40.4%から投与群17.8%(緑茶抽出物5mg/マウス/日)に抑制された。さらに、投与条件によっては、その発がん率は、対照群32.4%に対し、投与群5.9%と著しく抑制された($p < 0.05$)。⁵⁾ さらに、ゴールデンハムスターを用いて、N-ニトロソビス(2-オキシプロピル)アミン誘発腺がんの発がん率が、緑茶抽出物の投与によって、70%から20%に著しく抑制されることを明らかにした($p < 0.05$)。⁶⁾ これらの結果は、緑茶やカテキンの発がん抑制作用を示している。

3. 緑茶カテキンのヘリコバクター・ピロリ菌に対する抗菌作用

Helicobacter pylori (*H.pylori*) は世界人口の約50%、消化性潰瘍患者の約80~90%が感染していると言われ、にわかにな注目されることとなった。日本では、*H.pylori*の感染率が高く、しかも注目度が高いにもかかわらず、その治療は海外にくらべて立ち遅れているが、近年わが国においても各種薬剤の組み合わせによる*H.pylori*の除菌療法が試みられている。しかし、現在のところ、胃炎や潰瘍治療に一般には用いられないビスマズ製剤や抗生物質などの組み合わせが、最も良好な除菌効果をあげているといった現状である。しかしながら、多剤、大量に投与しない限り高率の除菌効果が得られない。こうした治療法は、副作用出現や耐性菌出現などの問題をかかえることにつながる。実際、メトロニダゾールという抗寄生虫剤を頻用していたアフリカでは、すでに*H.pylori*の80%が同薬剤に耐性を示していると言われている。

筆者らは日常飲用している緑茶成分であるカテキンが食中毒菌やブドウ球菌などの細菌に抗菌作用をもつこと、緑茶生産地での胃がんSMRが極端に低いことに着目し、カテキンによる*H.pylori*の除菌の可能性を検討することとした。緑茶より抽出精製した4種類のカテキン、すなわちエピカテキン(EC)、エピガロカテキン(EGC)、エピカテキンガレート(ECg)、エピガロカテキンガレート(EGCg)を用いて*H.pylori*(標準株および臨床分離株)に対する増殖抑制試験を日本化学療法学会標準法に基づき寒天平板希釈法を用いて行った。その結果、EGC、ECg、EGCgが標準株に対して50~200 μ g/ml、EC、

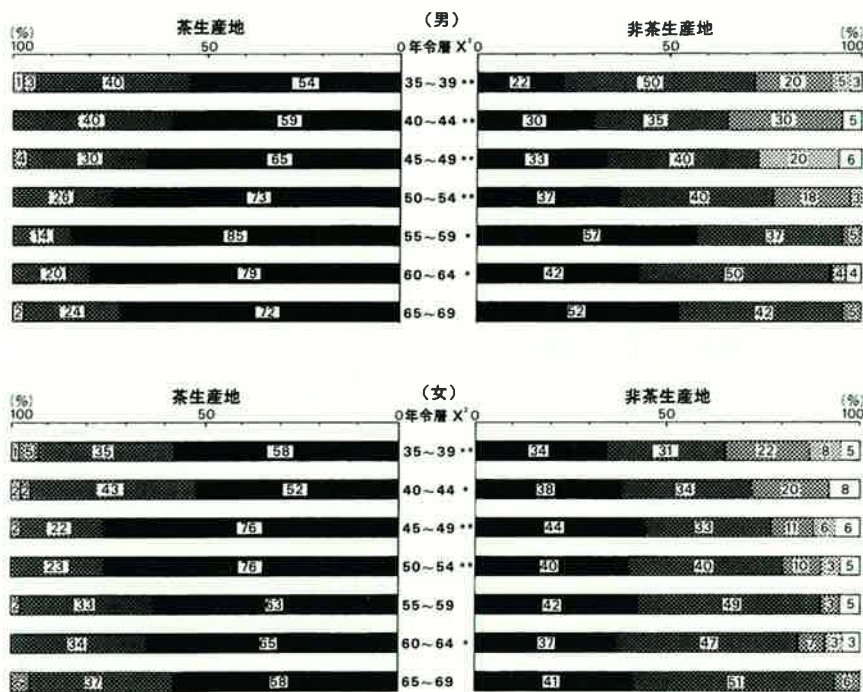


図2. 茶の摂取頻度
 ■ 食事以外にも飲む ■ 毎食後 ■ 1~2回/日 ■ 数回/週 □ 殆ど飲まない
 (X²検定 * P < 0.05 ** P < 0.01)

この図は、緑茶生産地(川根町及び中川根町)と非生産地(H町及びK村)の35歳以上70歳未満の住民1240名を対象に、1987年11月に緑茶摂取に関する調査を実施し、性、年齢別に解析した結果の一部である。グラフは、「あなたは、緑茶をどれくらい飲みますか」という問に対して、上記の5つの各選択肢に回答した者の割合を、5歳階級別に示したものである。

EGC、ECg、EGCgが臨床分離株に対して50～200 μ g/mlの濃度で抗菌活性を示したのである。中でも没食子酸がエステル結合したECg、EGCgに最も強い抗菌活性が認められた(表2)。⁶⁾ さらに、4種類のカテキンをカプセル化し、カテキンとして1日700mgをH.pylori感染者(胃粘膜培養にて感染陽性と判断された者)28名に1カ月間投与し、その前後で尿素呼気テスト法を用いてその抗菌効果を検討した。この方法はH.pyloriのもつ特性である強いウレアーゼ活性を利用して胃内のH.pylori感染を総合的に判断する方法で、非放射性の¹³Cで標識された尿素を内服、一定時間後にバッグに呼気を採取し、その中に含有される¹³Cの量を測定するものである。胃内に入った尿素はH.pyloriのウレアーゼにより分解されてCO₂を産生し、このCO₂は消化管から吸収され血中に入り、肺より呼気中に放出されるので、呼気中に含まれるCO₂中の標識された炭素量を測定することにより胃内のH.pyloriの存在を間接的に知ることができる。内視鏡検査や生検を必要としない非侵襲的な診断方法であるため、繰り返し検査可能であること、安全性が高く広い年齢層が対象になりうることなどの特徴がある。更に、感度、特異性の面からも高い評価が得られている方法である。

この方法を用いて検討したカテキンの抗H.pylori作用の結果は図3に示すように、カテキンカプセル内服後1カ月で半数以上にH.pyloriのウレアーゼ活性の低下が認められ、4名の胃内からH.pyloriは

除菌された。以上の結果は、カテキンには抗H.pylori作用のあることを示しており、かつ日常生活の中で「お茶」として飲用されているカテキンの濃度(1000 μ g/ml)以下で抗菌効果を発揮していることから、緑茶生産地における胃がんSMRが低いことと、緑茶飲用による抗H.pylori作用との関連性をも示唆しており、興味をもたれるところである。日本人に多い慢性胃炎、消化性潰瘍、胃がんといった疾病の根底疾患がH.pylori感染であると考えられる時代になった。この除菌が日常親しんでいる緑茶飲用で可能となれば画期的なことであるが、更なる検討が必要である。

おわりに

紙数の関係上、本稿に紹介することができなかったが、多くの研究者によって、緑茶抽出物および緑茶カテキン類による発がん抑制、抗腫瘍、転移抑制作用および発がん過程(イニシエーションおよびプロモーション)の抑制作用などが明らかにされている。^{7,8)}

この他にも、加藤らは、緑茶飲用者ではS状結腸、直腸がんの相対危険率が、対照群に比較して低いと報告している。⁹⁾ さらに古野らは、緑茶を1日10杯以上飲む人は、胃がんの相対危険率が減少することを報告した。¹⁰⁾ 最近、中国・上海市で行われたケース・コントロール研究で、緑茶を飲む習慣が、食道がんの相対危険率を減少させる効果があることが示された。¹¹⁾ また、今井らは、1日10杯以

上の緑茶を飲む人は、3杯以下の人と比較して、発がんの危険率が低下することを報告している。¹²⁾

われわれが普通に飲む1杯の緑茶には、0.1～0.15gのカテキンが含まれており、静岡県産の緑茶生産地の住民の多くは、1日1～1.5gのカテキンを摂取していると推定されることから、緑茶飲用とヒトの発がん抑制との関連が強く示唆されている。今後、その作用機序についての研究が進展することを期待している。

文献

- 1) 小國伊太郎他 静岡女子短期大学研究紀要 (No.29)、49 (1981); 村松敬一郎編「茶の科学」144頁 (1991)。
- 2) I.Oguni et al., Jpn.J.Nutrition 47, 93 (1989)。
- 3) I.Oguni et al., Prev.Med. 21, 332 (1992)。
- 4) I.Oguni et al., Agric.Biol. Chem., 57, 1879 (1988)。
- 5) 原田昇他、長崎医学会雑誌65、468 (1990)。
- 6) 山田正美他、日本消化器病学会1996年4月、神戸。
- 7) C.S.Yang et al., J.Natl. Cancer Inst., 85, 1038 (1993)。
- 8) 村松敬一郎編「茶の科学」(朝倉書店、1991); 小國伊太郎他、食生活研究16、3 (1995)。
- 9) I.Kato et al., Jpn.J. Cancer Res., 81, 1101 (1990)。
- 10) S.Kono et al., Jpn.J. Cancer Res., 79, 1067 (1988)。
- 11) C.Y.Tang et al., J.Natl. Cancer Inst. 86, 855 (1994)。
- 12) K. Imai K et al., Brit.Med. J., 31, 693 (1995)。

表2 カテキン類の最小発育阻止濃度 (μ g/ml)

	EC	EGC	ECg	EGCg
ATCC 43526	>200	200	50	50
ATCC 43629	>200	>200	50	50
ATCC 43579	>200	200	50	50
CAM (-)株	200	200	50	50
CAM (+)株	>200	200	50	50

ATCC: 標準株

CAM (-)株: クラリスロマイシン耐性臨床分離株

CAM (+)株: クラリスロマイシン感受性臨床分離株

EC: エピカテキン、EGC: エピガロカテキン、ECg: エピカテキンガレート

EGCg: エピガロカテキンガレート

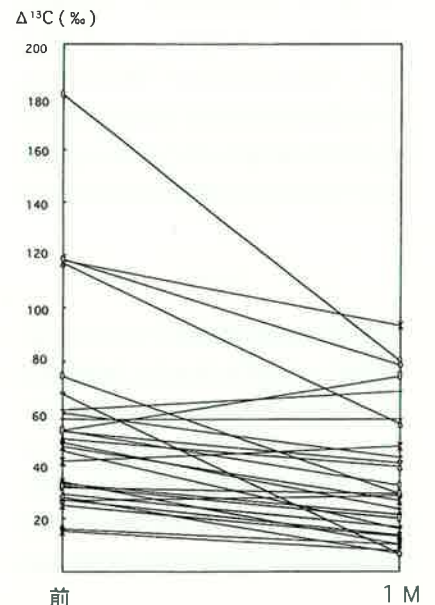


図3 ¹³C-尿素呼気テストを用いたH.pylori活性の変化

カテキン投与前と投与後1カ月の値を示す。¹³C-尿素は150mgを内服し、¹³C-尿素服用15分後に呼気サンプルを採取した。¹³CO₂は質量分析法を用いて測定した。

非ステロイド性抗炎症剤による 発癌抑制

小西 陽一

(奈良県立医科大学腫瘍病理教授)

非ステロイド性
抗炎症剤 (non-
steroidal anti-inflam-
matory drug: NSAID)
とは、ステロイド以
外で抗炎症、鎮痛、
解熱作用を有する



薬剤のことで、基本的にはアラキドン酸カスケードのcyclooxygenase (COX) 阻害作用を有するが、近年、NSAIDの作用機構にはCOX阻害以外の作用の関与も指摘されている。一方NSAIDは、近年、種々の発癌抑制物質のなかでも注目を集めているもので、本年度の第16回札幌がんセミナー国際シンポジウム：Molecular Mechanisms for Inflammation-promoted Pathogenesis of Cancerにおいても Inhibition of Carcinogenesis by Anti-inflammatory Agentsを1つのセクションとして取り上げられ、又、1997年4月にはリオンのInternational Agency for Resarch on Cancer (IARC) においても IARC Agency for Research on Cancer Prevention on Some NSAIDを発売すべく、aspirin、indomethacin、piroxicamとsulindacを中心とする発癌抑制効果を評価する国際会議が予定されている。このレターにては我々の行っているNSAIDによるラット肝発癌の抑制について述べ、更にこれまでに報告されている動物における肝以外の臓器発癌に対するNSAIDの修飾効果に関する結果を紹介して、NSAIDのがんの化学予防に対する役割について触れることとする。

我々が用いているラット肝発癌系は、既存の発癌物質を含まずコリン含有量を0mmole/kgとしたコリン欠乏アミノ酸(choline-deficient, L-amino acid-defined: CDAA)食によるものである。その発癌機構には、反復する肝細胞壊死と再生、及び酸化的DNA障害である8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)の形成が関与している。CDAA食による肝発癌過程における病理学的変化は、投与開始3日目より小葉瀰漫性に脂肪浸潤が出現、10日から14日目より肝細胞の壊死と再生、及びoval cellの増生がみられる。これらの

図1 Inhibitors of Arachidonic Acid Cascade

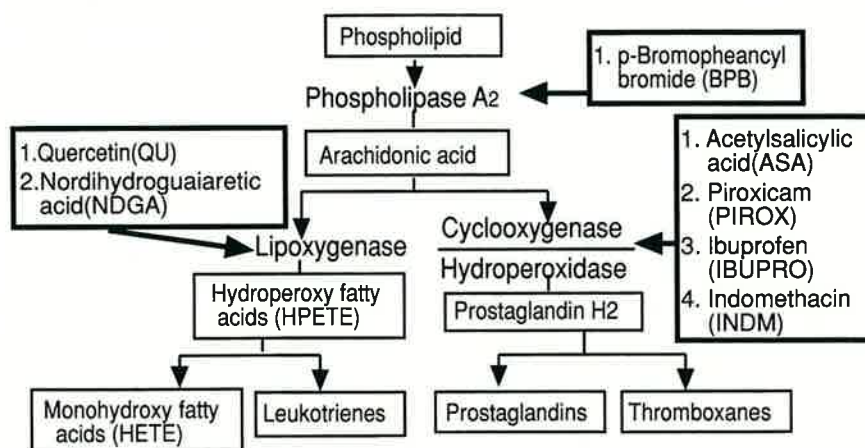


表1 Effects of Various Inhibitors of Arachidonic Acid Cascade on the Hepatocarcinogenesis, Cirrhosis, Oxidative Stress and Hepatocyte Injury Caused by a CDAA Diet in Rat Liver

inhibitors	hepato-carcinogenesis	cirrhosis fibrosis	oxidative stress		hepatocyte injury
			8-OHdG	TBARS	
cyclooxygenase :					
ASA	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓
PIROX	↓↓↓↓	↓↓↓↓	↓↓↓↓	N.D.	↓↓↓↓
IBUPRO	↓	↓	↓↓	N.D.	N.D.
INDM	—	—	—	N.D.	N.D.
phospholipase A2 :					
BPB	↓↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	—
lipoxygenase :					
quercetin	↓↓	—	—	—	—
NDGA	↓↓	—	—	N.D.	↓↓↓↓

N.D. : Not determined.

変化は生化学的に脂肪浸潤はトリグリセリドの蓄積として、壊死は血清ALT活性の上昇として把握される。肝における8-OHdGの形成は、CDAA投与3日目より検出され、酵素偏倚を示す肝細胞の小増殖巣は4週にて明らかとなり、腫瘍性結節は20週から24週で出現し、52週にて肝細胞癌の発生をみる。一方、これらの変化と平行して、CDAA投与4週後より結合組織の増生がみられ、30週にては小葉の改築像を伴う肝硬変がみられる。即ち、このモデルは、外因性に発癌物質を投与するものではなく、内因性に多段階過程を経て肝硬変合併肝癌の発生するユニークな系である。

アラキドン酸カスケードは、Fig.1に示す如く遊離のアラキドン酸が代謝され、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどの種々の生物活性を有する代謝産物が生成される系路である。NSAIDは基本的にはCOX阻害剤であり、その作用はアラキドン酸カスケードの修飾と密接な関係を有する。このよ

うな観点より、我々は、図1に示す如くNSAIDを含む種々のアラキドン酸カスケード阻害剤を用い、CDAA食によるラット肝発癌に対するこれら阻害剤の修飾効果について検索した。F344系雄ラット(7-8週令)を用い、各阻害剤は種々の用量にてCDAA食に混餌して経口投与し、γ-glutamyltransferase (GGT)又はglutathione-S-transferase placental form (GST-P)陽性を示す肝細胞の増殖巣を指標として肝発癌に対する影響を検索すると共に、8-OHdGの生成並びに肝硬変の発生に対する影響についても検索した。その結果は、表1に示す如くCOX阻害剤の中で、不可逆的阻害剤とされているASA(aspirin)と半減期の長い(30-40時間)PIROXは、CDAA食による肝発癌を抑制すると共に肝硬変の発生と8-OHdG生成更には肝細胞障害をも抑制した。半減期の短い(2-3時間)COX阻害剤の中でIBUPROも肝発癌と肝硬変の発生及び8-OHdG生成を抑制したが、その抑制の程度はASAとPIROXより軽度でINDMは

これらに対し無影響であった。Phospholipase A2 (PLA2) の阻害剤である BPB も、ASA と同様に肝発癌と肝硬変の発生及び 8-OHdG の生成を抑制したがその抑制は ASA より軽度であった。Lipoxygenase (LOX) 阻害剤の quercetin と NDGA は肝発癌のみを軽度に抑制した。これらの結果より、比較的強い COX 阻害剤は CDAA 食による肝発癌のみならず肝硬変の発生をも抑制し、CDAA 食による肝硬変合併肝癌の発生にはアラキドン酸カスケード、特に COX 経路の関与が示唆されると共に、COX 阻害剤の肝発癌に対する予防効果が示唆された。

次に我々は、N-nitrosodiethylamine (DEN) 単独又は DEN-phenobarbital (PB) のイニシエーション、プロモーションによる外因性肝発癌系に及ぼすアラキドン酸カスケード阻害剤 (ASA、BPB、quercetin) の影響を検索した。この実験

系は、肝細胞の酵素偏倚小増殖巣から腫瘍性結節を経て肝細胞癌の発生する多段階発癌であるが、CDAA 食による肝発癌との差異は、肝硬変の随伴のみられないことである。結果は、表 2 に示す。BPB、ASA と quercetin に於て有効性が示された。

NSAID の化学発癌に対する抑制効果に関する研究は、マウスとラットを用いて種々の臓器で報告されている。肝以外の臓器発癌についての主要な文献的検索結果は表 3 にまとめた。いずれもプロモーション過程に対する効果である。最も広く研究されているのは大腸発癌であるが、検索されている COX 阻害剤の全て、即ち ASA、piroxicam、sulindac、ibuprofen と indomethacin、及び LOX 阻害剤である quercetin の有効性が確認されている。乳腺発癌に対しては、PLA2 阻害剤の quinacrine、COX 阻害剤である ASA、

sulindac と indomethacin、LOX 阻害剤の quercetin、NDGA、esculetin 及び AA861 が有効とされているが、他の COX 阻害剤である piroxicam と carprofen は抑制効果を示さない。膀胱発癌に対する影響は、実験システムによりその効果は異なり、N-[4-(5-nitro-2-furyl)-2-thiazolyl]-formamide (FANFT) 又は N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) のイニシエーションと saccharin Na 又は Na ascorbate のプロモーションの系では ASA と indomethacin は抑制するが、FANFT 又は BBN のみでプロモーターのない系では逆に ASA と indomethacin は促進し、piroxicam は抑制するとの結果が報告されている。4-Nitroquinoline-1-oxide (4-NQO) による舌発癌に対しては piroxicam と indomethacin は抑制効果を示す。一方マウス皮膚の 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA) と 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) による 2 段階発癌系では、CD-1 系、NMRI 系及び SENCAR マウスを用いて詳細な検索が行われている。BPB、indomethacin、及び種々の LOX 阻害剤 quercetin、NDGA、AA861 と TMK688 による抑制効果が報告されているが、SENCAR マウスでは indomethacin は促進効果を示す。

以上のごとく NSAID の発癌に対する抑制効果が多くの実験系にて示されており、アラキドン酸カスケードの修飾の観点からも検索が行われているが、その抑制機構は未だ不明と言わざるを得ない。大腸発癌については、最近、ヒト大腸癌組織にて、誘導型で炎症及び細胞増殖に関与するとされている COX-2 遺伝子発現の亢進、PLA2 及び diacylglycerol lipase 活性の増大などアラキドン酸カスケードの亢進を示唆する報告がなされ、更に NSAID の一つである sulindac が大腸癌細胞に対しアポトーシスを誘発するとの報告がなされている。またマウス皮膚の 2 段階発癌系では、TPA による cytokine network の誘発を介する炎症の誘発、及びこの系にて発生した皮膚腫瘍における COX-2 遺伝子発現の亢進が報告されている。ヒト癌の発生と進展には慢性炎症が関与するとの指摘がなされている事実を考える時、NSAID は広義の癌の予防物質としての作用を有している可能性があり、その評価に対し更に多くの研究成果の蓄積が望まれる。

表 2 Comparison of Effects of Inhibitors of Arachidonic Acid Cascade On Endogenous and Exogenous Liver Carcinogenesis in Rats

Enzymes	Inhibitors	Liver carcinogenesis		
		Endogenous	Exogenous	
		CDAA diet	DEN	DEN-PB
Phospholipase A2	BPB	↓	↓	↓
	Cyclooxygenase	ASA	↓	↓
Cyclooxygenase	Piroxicam	↓	N.D.	N.D.
	Ibuprofen	↓	N.D.	N.D.
	Indomethacin	↔	N.D.	N.D.
	Lipoxygenase	Quercetin	↓	↓
Lipoxygenase	NDGA	↓	N.D.	N.D.

↓ : inhibition
↔ : no effect
N.D. : not done

表 3 Comparison of Effects of Inhibitors of Arachidonic Acid Cascade on Rat Colon, Mammary Gland, Urinary Bladder, Tongue and Mouse Skin Carcinogenesis

Enzymes	Inhibitors	Carcinogenesis in					
		Colon	Mammary	Urinary bladder		Tongue	Skin (mice)
		AOM DMH	DMBA MNU	FANFT BBN	saccharin ascorbate	FANFT BBN	4-NQO
Phospholipase A2	BPB	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	↓
	Quinacrine	N.D.	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
Cyclooxygenase	ASA	↓	↔	↓	↑	N.D.	N.D.
	Piroxicam	↓	↔	N.D.	↓	↓	N.D.
	Sulindac	↓	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Ibuprofen	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Carprofen	N.D.	↔	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	Indomethacin	↓	↓	↓	↑	↓	↓
Lipoxygenase	Quercetin	↓ (mice)	↓	N.D.	↔	N.D.	↓
	NDGA	N.D.	↓	↓	N.D.	N.D.	↓
	Esculetin	N.D.	↓	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
	AA861	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	↓
	TMK688	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	↓

↓ : inhibition, ↔ : no effect ↑ : enhancement, N.D. : not done

(前号より)

発癌予防法開発のための
介入試験の若干の考察

石川 秀樹

(大阪府立成人病センター研究所第10部)

第三章 我々の発癌予防の介入試験の実際

我々が現在行っている、大腸癌の発癌を予防するための研究の考え方を紹介する。



1) 大腸癌発癌の作業仮説と予防法

大腸癌の発癌メカニズムについては他の癌より比較的よくわかっている。特に遺伝子の変化については最も研究の進んでいる分野の一つであろう。私たちが大腸癌の発癌には、遺伝子の多段階の傷害が重要な役割を果たしていると考えている。その遺伝子の傷害がどのような原因により起こるのかを、まとめたのが右上の図の作業仮説である。

加齢に伴い、いろいろな原因によって、大腸上皮細胞の遺伝子 (DNA) は傷害を受ける。大腸上皮細胞の遺伝子の傷害が積み重なり、大腸腺腫や大腸癌になると考えられている。従って、大腸上皮細胞の遺伝子を傷つける原因が大腸癌の発生の原因と考えてよく、その傷害の回数をなるべく少なくすることが大腸癌の発癌予防につながると考えている。

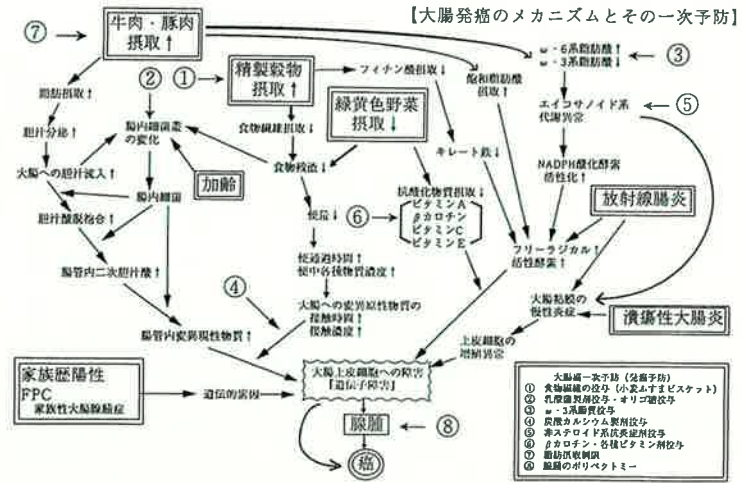
大腸上皮細胞の遺伝子を傷害する機序はいろいろ考えられているが、その中で重要と考えられている経路の仮説を図に示した。大腸癌の発生を促すものとして、牛肉、豚肉の摂取量の増加、精製穀物の摂取量の増加、緑黄色野菜の摂取量の減少、放射線腸炎や潰瘍性大腸炎の罹患などがあるが、これらが大腸上皮細胞の遺伝子を傷つける経路について、順を追って述べる。

牛肉、豚肉の摂取が増加すると、脂肪の摂取が増加する。脂肪の摂取が増加すると、その脂肪を吸収するために小腸内へ胆汁が大量に分泌される。大量に分泌された胆汁の大部分は回腸末端で再吸収されるが、一部は大腸に流出する。この胆汁の大腸への流出は、脂肪の摂取量が多いほど大量になる。胆汁には多くの胆汁酸が含まれているが、その胆汁酸は大腸に常在している腸内細菌により脱抱合を受け、またさらに腸内細菌により2次胆汁酸へ、さらに次の物質へと変換され

ていく。これら腸内細菌により胆汁酸より変換された物質は、大腸粘膜の大腸上皮細胞の遺伝子を傷害すると考えられている。また、牛肉、豚肉は飽和脂肪酸が多く含まれ、この飽和脂肪酸が生体内でフリーラジカルや活性酸素などの反応性の高い物質を発生させ、それが遺伝子を傷害する原因になるとも言われている。更に、牛肉、豚肉に含まれる脂肪は ω -6系脂肪酸が豊富なため、海藻や魚などの油に多く含まれる ω -3系の油が相対的に減少するために、プロスタグランジンやロイコトリエンなどのエイコサノイド系に変化をきたし、それがNADPH酸化酵素の活性化を高め、フリーラジカルや活性酸素などの発生を促したり、大腸粘膜の炎症を惹起し、その結果として、遺伝子が傷害することも考えられている。

精製穀物を多く摂取することにより、非水溶性食物繊維の摂取量が減少し、大腸に流入する食物残渣が減り、従って便量が減少する。そのため、便の通過時間の延長と、便に含まれる変異原物質などの各種物質濃度が上昇することにより、大腸粘膜の腺上皮細胞への変異原物質の接触時間と接触濃度が上昇し、大腸上皮細胞の遺伝子が傷害される可能性が高くなる。また、大腸に流入する食物残渣が減少することにより、それらを栄養としている腸内細菌の構成が変化し、乳酸菌やビフィズス菌などの有益菌が減少し、クロストリジウム菌などの腐敗菌が増加する。これら腐敗菌は有益菌と異なり、大腸内での胆汁酸の代謝活性が高いとされるため、精製穀物の摂取の増加は、胆汁酸から変異原性物質への変換を亢進することにもなる。また、穀物を精製することにより、穀物の外殻に含まれるフィチン酸の摂取が著明に減少する。フィチ

【大腸発癌のメカニズムとその一次予防】



ン酸はキレート作用を持ち、これが腸管内の鉄をキレートすることにより、フリーラジカルの発生を抑制すると考えられている。従って、フィチン酸の摂取量の減少は大腸癌の発生を増加させる原因の一つと考えられている。

緑黄色野菜は食物繊維の重要な供給源の一つであるため、その摂取量の減少は、食物繊維の摂取の減少となる。また、緑黄色野菜には、ビタミンA、 β カロチン、ビタミンCなどの抗酸化物質を多く含むため、その摂取量の減少は、これら抗酸化物質の摂取の減少になる。これら抗酸化物質は、フリーラジカルや活性酸素などの反応性に富む物質の反応性を抑える作用がある。従って、抗酸化物質の摂取量減少は、遺伝子がフリーラジカルなどにより傷害されることを防げなくなると考えられている。

その他、放射線性腸炎や潰瘍性大腸炎などの炎症も大腸上皮細胞の遺伝子を傷害すると考えられている。また、身内に大腸癌になった人がいる場合や、遺伝性疾患の家族性大腸腺腫症などでは、生まれたときから大腸上皮細胞の遺伝子に種々の傷害があったり、傷害された遺伝子を修復する能力が低いことが指摘されている。

これらの仮説に基づき、これらの経路を抑制する方法がいろいろ考えられる。私たちは、対応する部位により図の①から⑧などの可能性を考えている。①は、精製穀物の摂取の増加に対して、小麦ふすまを主成分としたビスケットを投与することにより、非水溶性食物繊維を補う方法である。②は、乳酸菌製剤やオリゴ糖などを投与することにより、腸内細菌叢を改善する方法である。③は、しそ油や魚油などの ω -3系油を投与することにより、生体内の ω -6系と ω -3系のバラ

スを補正し、エイコサノイド系の代謝異常を改善する方法である。④は、炭酸カルシウムなどのカルシウム製剤を投与することにより、大腸内の変異原性物質を鹸化により包み込み、大腸粘膜と接触しないようにする方法である。⑤は、スリンドクなどの非ステロイド系抗炎症剤を投与することにより、エイコサノイド系の代謝異常を改善する方法である。⑥は、βカロチンや各種ビタミン剤を投与することにより、抗酸化物質を補う方法である。⑦は、食事指導により牛肉や豚肉からの脂肪摂取を抑制する方法である。⑧は、大腸癌の前癌病変と考えられる腺腫を切除することにより、大腸癌の発生を予防する方法である。これら8つの対策は、それぞれについて検討しているが、安全性やコストなどから、最も現実性のあるものの一つとして、脂肪摂取量の適正化を中心とした食事指導と、非水溶性食物繊維を多く含む小麦ふすまの投与がある。

2) 大腸癌発癌の作業仮説から考えられる生物学的指標

先に述べた作業仮説からいろいろな生物学的指標を求めることができる。その指標を右上の図に示す。現在、我々が採用しようと考えているものを、その測定方法をも含めて以下に示した。

1) 食事内容の把握

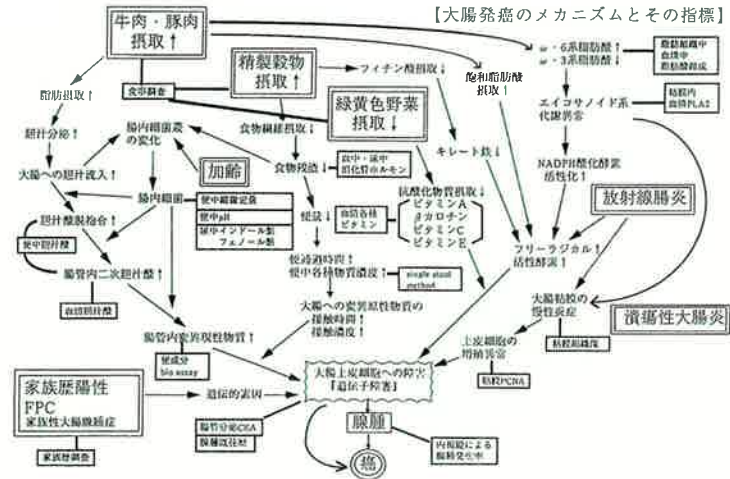
- ・ 平日3日間連続食事調査
エネルギー、糖、蛋白、脂肪、食物繊維など
- ・ 頻度別食事習慣調査

2) 採血による調査

- ・ GOT、GPT、GGTP、UA、T-Chol、TG、HDL、FBS
- ・ Fe、UIBC、Ca、IP、フェリチン、脂肪酸組成
- ・ 血清中ビタミン濃度
- ・ 消化管ホルモン

3) 便成分調査

- ・ 1日便湿重量、便水分量
- ・ pH
- ・ 便中胆汁酸量、組成
- ・ 便中変位原性試験
- ・ 便中プロモーター活性
- ・ 便中細菌叢検査
- ・ 便中短鎖脂肪酸定量
- ・ 便中細菌由来酵素活性
- ・ 便中食物繊維濃度
- ・ 便中金属測定
- ・ 便中フィチン酸測定



- ・ ラジカル産生能試験
- 4) 腸管分泌物質測定
 - ・ pH、粘液量、CEA濃度
- 5) 大腸粘膜採取
 - ・ Ki-67、アポトーシス、組織所見
 - ・ 各種増殖因子など
- 6) 皮下脂肪採取
 - ・ 脂肪酸組成
- 7) 問診
 - ・ 既往歴 ・ 家族歴

3) 小麦ふすまビスケットの第I相試験

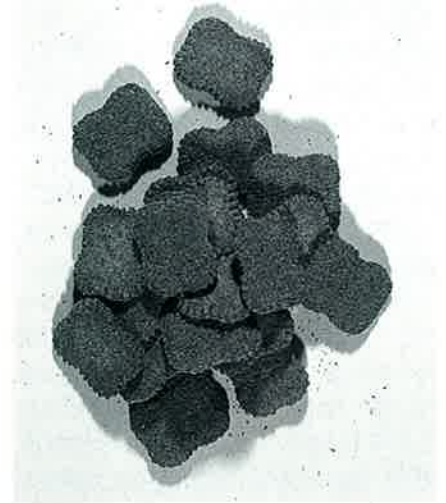
我々は堀井薬品工業株式会社と江崎グリコ株式会社と共同で、小麦ふすまのビスケットを開発した。

先ず、ヒトに食物繊維を投与した時の影響をボランティアに投与して検討する第I相試験を行った。ボランティア12名を2群に分け、小麦ふすまを30%含有するビスケット(WBビスケット)を、1日小麦ふすまとして7.5g(7.5g群)または15g(15g群)12週間にわたり投与した。

排便回数、1日便湿重量及び便中水分含有量は、7.5g群では投与前に対して投与後増加したが、15g群では増加は認められなかった。7.5g群も15g群も小麦ふすまの投与により、小麦ふすま以外の食物繊維量の摂取量が投与前に対して減少し、特に15g群での減少が著明であった。

以上より、大腸癌を予防する介入試験のために、通常の食事を行いながら便量を一増加させるには、小麦ふすまとして1日7.5gの投与が適切であると考えた。従って、我々は大腸癌発癌予防の開発研究のための介入試験の投与量としては、小麦ふすまとして1日7.5gがよいとの結論を得た。

食物繊維の生体へ与える影響を調べる



小麦ふすまビスケット。1日分、25グラム

ため一に、ボランティアに食物繊維を投与する研究はこれまでも多く報告されてきている。これらの研究の多くは、食物繊維の機序を単純に解析できるようにデザインしたexplanatory trialである。すなわち、研究期間中は食事をできる限り一定になるようにして、追加で投与する食物繊維の効果を純粋に解析できるようにしている。しかし、ヒトに食物繊維を多く含む単一の物質を強制的に投与した場合、食習慣や嗜好が変わることも考えられる。また、我々が行おうとしている大腸癌予防のための介入試験では、日常の変化し得る食事をさせながら食物繊維を追加する予定である。従って、大腸癌予防のための介入試験を行う前には、日常の変化し得る食事のままで食物繊維を投与した場合の生体へ与える影響を検討するpragmatic trialを行う必要があると考えた。

投稿歓迎 がんの予防にかかわる広い分野の投稿を歓迎いたします。化学予防に限らず 栄養・免疫・素因・喫煙など。

臨床医よりみた乳癌の予防

池田 正

(慶応義塾大学医学部外科)



私を含め、臨床医は従来、もっぱら目の前の癌患者さんを治すことに専念してきたと言える。そのうち、癌治療の困難性に気づき始め、早期発見を目指すようになり、乳癌の分野においてもマンモグラフィ、エコーグラフィの普及により徐々に早期乳癌の頻度は上昇し、われわれの施設でも乳癌が早期に発見されたことの一つの指標であるリンパ節転移陰性率は、1972-75年の症例では53%、1976-1980年では54%、1981-85年では59%と徐々に上昇している。このことを反映して術後10年生存率も各々67%、73%、79%と上昇してきた。しかし、このような治療成績の向上にもかかわらず、乳癌の罹患率は上昇し続けているため、乳癌による死亡者数も増加し続けている。わが国では現在毎年約24000名の乳癌患者の発生と推定されているが、アメリカにおいては180000名の新乳癌患者があり、全女性の8人に一人が一生の間に乳癌に罹患するとされている。また、日本における乳癌死亡者数は、平成6年で7131人であるが、アメリカにおいては46000人の乳癌死亡が報告され、肺癌について多い死因となっている。癌予防により例えば3分の1の癌発生が予防できたとしても年間60000名の癌発生が減少することになり、現在2次予防にかけている莫大な費用が節約できることになる。このためアメリカでは乳癌に対する化学予防の研究が非常に盛んであり、日本においても徐々に研究が行われるようになってきている。臨床医は毎日一人ひとりの患者さんを相手にしているわけで、私自身このようなスケールの話には大変魅力を感じて癌の一次あるいは1.5次予防に興味をもってきた。

乳癌はホルモン依存性があり、発生初期ほど依存性の癌が多いと考えられる。乳癌のリスクファクターとしてライフスタイルが挙げられており、その根拠としてアメリカ人、日本人、ハワイに移住した日系人の乳癌発生率を比

較したところ日系人の発生率は両者の中間であったことは有名な話である。乳癌のリスクファクターもその多くがホルモンの働きを通じてリスクを高めると思われる。例えば、高脂肪食を低脂肪食に変えることにより血清中のエストロゲンレベルは低下するとの報告がある。また、若年者においては運動が排卵を抑制し、ホルモン環境を変えることにより乳癌を抑制するとの仮説がある。このように考えると、乳癌の予防はホルモンブロックを中心に考えることができ、乳癌治療との共通性がでてくる。

タモキシフェンは、エストロゲン作用をブロックする。TGF- β 産生亢進を含む種々の作用が報告されているが、主な作用はエストロゲンレセプターの競合阻害と考えられている。この薬は日本においても1981年の発売以来副作用が少ないため乳癌の治療に広く使用されてきたが、全世界におけるrandomized prospective trialの結果をまとめたところ、対側乳癌の発癌率が減少していることが判明し、現在、世界3カ所においてタモキシフェンによる乳癌化学予防のトライアルが走っている。わが国においてはACETBC trialというタモキシフェンを使用した大規模な術後補助療法トライアルがあったが、この結果では対側乳癌の発生率に今のところ差はでていない。

一方、わが国においてはタモキシフェンによる健康人を対象にした化学予防の研究はprospective randomized trialとしてはまだ行われていない。これには幾つかの理由があるが、一つには以前に行われた補助療法のrandomized trialであるACETBC trialで対側乳癌の発生率に差がなかったこと。今までの統計で、わが国における乳癌発生率が欧米諸国に比較して低率であり差がでにくいこと。同時に、タモキシフェンのside effectである血中コレステロール低下による心筋梗塞の予防効果、骨塩量減少抑制による骨折予防効果、子宮内膜癌の増加効果、肺塞栓の増加など、いずれの病態も欧米諸国に比較して日本における頻度は低率であり、統計的差を出すには欧米の数倍の症例数が必要なことなどが理由である。しかしこのほかにも、臨床試験をめぐる最近種々の問題点が指摘されており、化学予防の介入試験をめぐる同様の問題が生ずる恐れが考えられる。すなわ

ち、化学予防の介入試験においてもphase I, II, IIIの手順を踏む必要があるが、いずれにおいてもinformed consentを十分に得る必要がある。発癌予防の介入試験のようにevent数が少ない場合には、背景因子を厳密に揃えるためにplaceboを使用したdouble blind studyが必要と考えられるが、今までの臨床の経験からすると、radomized studyを説明し理解を得るのに多大な苦勞を要し、かつ、placeboを使用する場合には種々の抵抗があるようである。介入試験は長期にわたるため、最初に十分な理解を得ていないとcomplianceが悪くなる恐れがある。このためにも今まで以上に被験者に対するincentiveが大きな意味を持つことになるのではなかろうか。介入試験代を無料にすることはもちろん、検査料もできれば無料にすべきである。そのほか、診療時おける優先枠を確保するとか、eventが起きたときには優先的に治療を受けられるなどでき得る限りのことを提供しなくてはわが国における臨床試験は今後ますます困難になると予想される。

われわれの最終目標はヒトにおける癌予防の実践であり、phase studyは避けて通れない。そのためには癌予防の介入試験においても新薬開発と同様に経費が必要であり、費用がなければアイデアが必要である。その意味で、すでに介入試験を開始しておられる諸先生のお話は大変参考になる。今後とも何かよいアイデアがあればご教示願いたいと思っております。

ISCC 事務局長が来訪

ISCC (世界がん化学予防学会・事務局ニューヨーク) 事務局長のマイケル オズボーン博士が6月25日、日本がん予防研究会事務局を表敬訪問した。オズボーン事務局長は、事務局担当の小林博世話人に研究会の活動状況などを熱心に質問していた。

ISCC事務局長のオズボーン博士



NEWS LETTER

決算、予算などを承認 日本がん予防研究会世話人会

平成8年の世話人会が8月2日（金）名古屋国際会議場で開かれた。冒頭、代表世話人（会長）の伊東信行名古屋市立大学学長から「第3回研究会は多数の方々のご出席、活発な討議を賜り有り難うございました」と感謝の意が表明された。

議事に入り平成7年収支決算＝表参照＝および事業報告があり、渡辺民朗監事（東北大学名誉教授）、西野輔翼監事（京都府立医科大学大学生化学教授）から「収支決算は適正に処理されていると認めます」と監査結果を報告、承認された。次いで平成8年予算案＝表参照＝、平成9年暫定予算案を原案通り承認した。

8年予算には第3回研究会に50万円の助成を計上されており、9年以降も助成を継続することになった。また、9年からの会費改定を決めた。

最後に次期と次々期の代表世話人（会長）を満場一致で決定した。

平成7年収支決算 （平成7年1月1日～12月31日）

*収入の部

科目	予算額	決算額
会費収入	375,000円	510,000円
賛助会費収入	2,300,000円	2,600,000円
雑収入	6,000円	882円
当期収入合計	2,681,000円	3,110,882円
前期繰越金	156,717円	156,717円
合計	2,837,717円	3,267,599円

*支出の部

科目	予算額	決算額
通信費	300,000円	540,791円
消耗品費	100,000円	191,077円
会報製作費	800,000円	663,037円
交通費	160,000円	184,300円
印刷費	50,000円	7,210円
事務局謝金	240,000円	210,000円
賃借費	440,000円	486,865円
予備費	747,717円	146,930円
合計	2,837,717円	2,430,210円

収入額 3,267,599円－支出額 2,430,210円
＝837,389円（次期繰越金）

平成8年収支予算 （平成8年1月1日～12月31日）

*収入の部

科目	予算額
会費収入	480,000円
賛助会費収入	2,300,000円
雑収入	1,000円
当期収入合計	2,781,000円
前期繰越金	837,389円
合計	3,618,389円

*支出の部

科目	予算額
通信費	600,000円
消耗品費	200,000円
会報製作費	700,000円
旅費・交通費	120,000円
印刷費	50,000円
事務局謝金	360,000円
事務局管理費	440,000円
賃借費	144,000円
雑費	50,000円
予備費	454,389円
助成金	500,000円
合計	3,618,389円

第4回研究会は来年5月神戸で開催

次期代表世話人に西野輔翼先生

8月2日に開かれた世話人会で次期代表世話人（会長）に西野輔翼世話人（京都府立医科大学大学生化学教授）が決まり、第4回研究会は平成9年5月16日（金）、17日（土）に神戸国際会議場で開催の予定。

また、次々期代表世話人には渡辺民朗世話人（東北大学名誉教授）が決まり、平成10年に仙台で第5回研究会を開催することになりました。

次々期代表世話人は渡辺民朗先生

平成9年から会費改定

平成9年から会費（現行年額3,000円）を年額5,000円に改定させていただくことに、8月2日に開かれた世話人会で決まりました。ご理解をお願いいたします。

12月発行の会報NEWS LETTER No.10に5,000円を明記した振り込み用紙を同封します。なお、既に9年分会費を納入済みの会員の方々は差額の2,000円をお振り込み願います。ご協力を。

研究会の会員は278人

日本がん予防研究会の会員は8月31日現在、278人（うち賛助企業の登録会員＝1社3名＝60人）です。新会員名簿は平成9年3月発行のNEWS LETTER No.11に掲載の予定ですが、12月発行のNo.10発送時にパンチアップした原稿を同封しますので点検をお願いします。

賛助会員継続加入を

日本がん予防研究会賛助会員の継続、新規加入を心から御礼申し上げます。既にお申し込みいただいた平成8年賛助会員は下記の通りです。平成7年賛助会員で継続申し込みのされていない企業の継続加入をお待ちしております。

◇継続加入

- ・エーザイ ・羽田化学工業 ・三共
- ・大鵬薬品工業医薬学術第1部
- ・大鵬薬品工業創薬センター ・ツムラ
- ・日本化薬 ・日本ケロッグ
- ・日本シャクリー ・日本水産中央研究所
- ・日本たばこ産業 ・萬有製薬つくば研究所
- ・堀井薬品工業 ・持田製薬
- ・ヤクルト本社中央研究所

◇新規加入

- ・江崎グリコ中央研究所
- ・日本老化制御研究所
- ・三井農林食品総合研究所

（50音順・敬称略）

〈編集後記〉

第3回日本がん予防研究会（代表世話人・伊東信行＝名古屋市立大学学長）が盛会のうちに終り、その内容が今回のNEWS LETTERで概観されているが、会員の活気のある取り組みがよく伝わってくる。また、今回も諸先生からの御投稿によって、充実した内容になったことを厚く感謝申し上げたい。ところで、最近がん予防に関する国内外の会議が増えたと感じておられる方は多いのではないだろうか？ これは、がん予防の重要性への認識が高まってきたためと考えられ、よろこばしいことと思っているが、それと同時に、この分野の研究者は、各方面からの期待に応えられるようにますます努力することを迫られているようにも感じる。心を引き締めているしだいである。

（西野 輔翼）

発行 Japanese Society For Cancer Prevention
日本がん予防研究会
会長 伊東 信行（名古屋市立大学学長）
編集委員（本号担当者※）
大島 明 垣添 忠生
小林 博 富永 祐民
※西野 輔翼（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