

流傳傳物 36, 28, 1991

胃癌、腸上皮化生並びに動脈炎と 生活関連物質との関連について

渡 辺 敦 光

広大原医研癌部門 〒732 広島市南区霞1-2-3

Relationship between daily uptake substances and
gastric cancer, intestinal metaplasia or arteritis.

Hiromitsu Watanabe
Department of Cancer Research,
Research Institute for
Nuclear Medicine and Biology,
Hiroshima University,
Kasumi 1-2-3, Minami-ku,
Hiroshima, 734, Japan

はじめに

胃癌は日本人には現在減少の一途を辿っていますが、未だ日本人に一番多い癌なのです。又、腸上皮化生も日本人に多く、胃癌を起こす物質が腸上皮化生も起こすと考えられて来ました。主な人の癌の原因としてはタバコが30%、食物が30%、ウイルスが10%、その他食品添加物や農薬の影響は数%です。しかしながら食物中のどの様な成分なのかとか、又食べ合わせにより発癌物質になりうるかと言う本当の原因についてはまだはっきり解っていません。私達は日常生活に関連した食塩、味噌やアルコール等を用いて動物実験を行って来ています。最近実験的に興味のある結果を得ましたので、食塩やアルコールと胃癌、腸上皮化生、動脈炎の関係について私達がどの様に実験を進めているかを例を挙げながら人で得られた結果と対比して考えてゆきたいと思います。

1. 動物実験の方法

まず実験を始める前には実験計画書を作ります。目的や、どの様な動物を使い、どの様に実験を進め、なにを解らせようとするかが

全て詳しくこの計画書には書いてあります。この計画書を読む事で実験の全貌が解る様にしてあります。

当然のことながら今から述べる実験の目的は食塩、味噌並びにアルコールの様な日常生活に大変関係のある物質が実験的に作成した腸上皮化生、胃癌や動脈炎にどのように影響するかを検討しました。

そこで1例を挙げて説明を続けます。5週齢のCD:Crj (これはCDラットと言う系統でCrjは日本チャールスリバーと言う会社で生産されていると言う意味です。この記号を見ればどの会社のどのネズミを使用したか解ります。) 雄ラットの胃部に10Gy (1000ラド) のX線を3日間隔で2回照射します。照射が終わりますと色々な餌をネズミに食べさせ、実験を開始するわけです。

餌も会社が異なりますと成分も多少異なりますので餌の会社名を記載する事にしています。そこで私達はオリエンタル酵母製の飼料(MF餌)の中に1%や10%の食塩を加えて固形飼料をその会社に頼み特別に作ってもらいます。MFの基本餌の中には既に1%の食塩が入っていますので1%添加餌は2%の食

塩が、10%の食塩餌には11%の食塩が混入している事となります。ネズミは何かを噛じって歯を研磨していますので、このラビットの餌は大変堅く噛れる様に出来ています。別に味噌の入った餌も作ってもらいます。学会等で発表しますと味噌をどの様な形で投与するかと聞かれます。この場合生味噌を実験に使っているわけでは有りません。これを実験に使用しますとすぐに黴が来て、黴の効果を見ているのか、味噌の効果の実験を行っているのか解りません。そこで凍結乾燥を行った粉末の赤味噌の10%をMF餌に加えた固形飼料を作ってもらいます。味噌の中には2.2%の食塩が入っていますので、合計3.2%の食塩濃度が含まれています。(ここでは全食塩量でなく、添加した量の食塩量を断らない限り言う事にします。)この餌を袋から出しますとプーンと味噌の匂いがします。ネズミもこの餌を良く食べますので美味しいのかもしれない。

さて照射したラットに1%や10%の食塩添加餌、乾燥赤味噌10%添加餌、MF餌を与える群を設けます。これらの群では水道水を飲料水として与えます。又、別の群では基本の餌はMF餌ですが10%になるようにエタノールを蒸留水で薄め飲料水として飲ませます。気持ち良さそうにお酒の匂いをさせながら大の字になって寝ているラットもいます。でも普通の飲料水と比較しますと、少ししかアルコールは飲みません。

動物の住んでいる飼育室は朝7時に電気が付き、夜7時に電気が消える様にしています。室温は $24 \pm 2^\circ\text{C}$ で、湿度は $50 \pm 10\%$ の部屋にいます。夏の暑い日等は動物飼育室は大変快適です。又、部屋の空気は大きな塵埃を取るフィルター、中性能フィルター、細菌や細かな塵埃を取る高性能フィルターという3種類のフィルターを通し空気を清浄しています。動物飼育室の落下細菌数は1時間当たり1個程度で殆ど無菌室に近い状態です。又、空気中の塵埃の量は半導体工場を思わせる様に大

変少ない量です。

普通1群に20~30匹の動物を使用します。この実験の場合X線のみ、X線と10%食塩、X線と1%食塩、X線と味噌、X線とアルコール群、その他に各々のコントロールとして、X線照射を行わないで10%食塩のみ、1%食塩、味噌、アルコールのみ、それとMF餌と水道水の無処置群と10群の実験を行いましたので、約250匹のラットを使用しました。1年間この様な状態で動物を飼育します。この間毎日、休みの日は別ですが、観察し、1カ月に1回は体重を測定します。水や餌やケージの中の大鋸屑を変えなければなりませんので、お正月でも、お盆でも日を決めて水や餌をやりに出てきます。調子の悪そうなネズミを見つけては解剖します。この際動物に苦痛を与えない様に麻酔をして、動物を屠殺します。又、死んでいる動物を見つけてはどのような原因で死んだかを調べます。

1年経過しますと全ての動物を屠殺します。胃を取り出し、広げ、pH値を測定し、生理食塩水で胃内に入っている食物等を洗います。肉眼的に胃に病変があるかどうかを調べた後、中性フォルマリン液で固定します。勿論、他の部位にも癌がないかとか病変が無いかを詳細に調べ、病変が無い場合でも必要な臓器は固定します。胃の標本については固定1日後に、小腸の刷子緑のマーカ酵素の1つのアルカリフォスファターゼ(ALP)活性を検索します。その後、パラフィンに包埋し、組織切片を作りますが、普通はヘマトキシリンエオシン染色を行います。必要に応じ粘液の染色や、DNA合成が行われているかを調べるための特殊染色を行います。この様にして出来た顕微鏡標本を観察します。一口で観察すると言っても1匹1枚のスライドですと、250匹ですので250枚ですが、胃の場合は1匹に最低3枚必要ですし、その他DNA合成を見たり、癌遺伝子の発現等を見ようと思えますと更に数枚のスライドが必要です。他の

臓器も調べなければいけませんので、約1000枚位のスライドを病理学的に検索します。組織を切って染めるのも大変な作業ですが観察も大変です。

動物実験を行いますと、動物代や餌代は当然ですがケージを交換してくれる人の賃金、動物飼育室の使用料等で研究費が沢山かかる事、汚い事、結果が出るまでに時間がかかるため、最近ではあまり動物実験を行う人が少なくなりました。しかしある物質の発癌性試験等は今のところ動物実験でなければ正確な結果が出ません。薬の安全性、代謝又は効果の判定を見る場合にも動物実験は重要な研究方法で、これに替わる方法は今のところありません。この様に大変重要な研究ですので、一方では動物保護や管理の面で実験動物に関する指針が作られ、先に述べました動物舎の環境の面、実験動物に対し、自然保護、生命の尊厳、生命への畏敬の念を持つ事のみならず動物に無用の苦痛を与えないように配慮しなければならぬことが述べられています。更に実験終了時には動物を安楽死の処置を取らねばならないと記載されています(1)。一方では実験動物に替わる方法がないかと問われていますので実験動物立替研究会と言う学会も出来ています。

2. 腸上皮化生

胃の形態や腸上皮化生については以前に述べました(2)のでここでは余り詳しくは述べません。簡単に言いますと胃の上皮細胞が腸の上皮細胞に換わる事を腸上皮化生と言います。先ほど述べたALP活性を持つ腸上皮化生の数はX線と1%食塩群でX線単独又は味噌群と比較し有意に増加しました。その際出現するALP活性を持つ腺窩は他の群に比較して大型でした。一方X線と10%食塩投与群や10%アルコール投与群ではALP活性を持つ腸上皮化生はX線単独群と比較しますと減少しました。

組織学的に胃は塩酸やペプシンを出す胃底腺領域と粘液を出す幽門腺領域に大まかに分ける事が出来ます。幽門腺の腸上皮化生の数は10%食塩群やアルコール群ではX線単独群に比較しますと有意に減少しました。一方X線と1%食塩群は他の群と比較して有意に化生腺窩数が増加しました。X線と味噌群は1%食塩群に比較して有意に減少しました。X線と1%食塩群や味噌群では胃粘膜には糜爛や潰瘍は認められませんでした。X線と10%食塩群ではこのような病変が出現しました。この事から腸上皮化生の誘発には糜爛や潰瘍の無い幽門腺粘膜が必要であろうと思われました。

以上の結果は腸上皮化生は1%の食塩添加餌で増強され、10%の食塩やアルコールでは減少しました。

3. 胃腫瘍

今度は少し別の実験を紹介します。4週齢のACIラットに強制的にチューブを使ってN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン(MNNG)を1回胃の中に投与しました。この化学発癌物質はラット、モルモットや犬に胃癌を起こす大変強い発癌物質です。大変危険な物質ですので勿論動物に投与する時は手袋をし、マスクをして実験者の安全を考えます。又、実験の残りの発癌物質は完全に分解し無毒化して初めて下水に流します。MNNG投与直後に10%の食塩餌や10%のエタノールを動物に与えます。1年後に動物を屠殺し、胃に腫瘍があるか調べました。MNNGと10%の食塩餌を与えた群で62%の動物に胃腫瘍の発生が見られ、MNNG単独群の21%に比べて有意に増加しました。一方MNNGとアルコール投与群では胃腫瘍の発生率は29%とMNNG単独群と統計的に差を認めませんでした。勿論、10%食塩単独群、アルコール単独群やMF単独群では胃の腫瘍は発生しませんでした。この事はMNNGを発癌の火

付け役と言うことでイニシエータと呼び、10%食塩の働きをそのものでは発癌効果は有りませんがイニシエータと共に働き、腫瘍の発生を増強しますので、すなわち癌化の煽り役をする事で癌化のプロモーターと言われていますが、この実験で10%の食塩が胃腫瘍のプロモータである事が解りました。多くの研究者により異なった動物実験の結果から10%の食塩が胃癌のプロモータである事が明らかにされています。では何%の食塩までがプロモータ作用を行うかと言う問に対して、最近MNNG発癌で5%の食塩を投与すると、弱いながらプロモータ作用がある事が報告されています(3)。次に5%以下の食塩量だったらどうなるかと言う実験を行ってみました。CDラットに1リッター当たり1mgのMNNGを飲料水に入れ4カ月投与しました。その後味噌餌や1%食塩餌を与えて胃腫瘍に対する影響を検べました。MNNGのみでは52%に胃腫瘍が発生しましたが、MNNGと味噌群での腫瘍発生率は44%、1%食塩群での発生率は52%でした。これらの群では1~3.2%の食塩摂取量ですが胃腫瘍の増加や抑制は認められませんでした。この様な研究から5%以上の食塩を摂取する事により食塩が胃癌のプロモーターになると言う事が示唆されました。

4. 動脈炎

そこで2節で述べました腸上皮化生を誘発した実験で用いたラットの胃の粘膜下の小動脈、漿膜内の中動脈を観察しますと、随伴病変としてフィブリノ壊死を伴う動脈炎が生じていました。X線のみ群では28%の動物に動脈炎が生じました。X線と味噌群では21%に、X線と1%食塩餌群では13%に動脈炎が生じましたが、X線単独群と他の2群とを比較しますと発生率には差は認められませんでした。しかし10%の食塩餌をX線照射後に与えすと100%の動物に動脈炎が生じました。10%

食塩餌だけ投与でも10%の動物に動脈の変化が認められました。大変興味ある結果としてX線照射後10%エタノールを与えた群では光学顕微鏡で観察した限りでは動脈炎はまったく認めなかった事でした。

胃粘膜の漿膜下の中動脈の中膜や外膜壁の厚さ、小動脈の厚さや直径を画像解析装置を用いて測定しました。この機械は直径や厚さや面積を測定するために、顕微鏡の画面をTVのモニターに映し出し、それをコンピュータを用いて計測する装置です。組織を定量的に解析するには有効な手段です。

胃粘膜の漿膜下の中動脈は10%の食塩餌のみ投与群でも増加しますし、X線と10%食塩餌投与群では対照の約2倍の増加が認められました。しかしX線のみ群、X線+1%食塩餌群、味噌群、並びにエタノール群の間では有意な増加は認められませんでした。外膜の厚さはX線照射群間で対照の約4倍の増加を、X線と10%食塩餌群では13倍の増加を示しました。しかし10%食塩餌のみ群では外膜壁厚さの変化は認められませんでした。内中外膜の合計の血管壁の厚さはX線+エタノール投与群では軽度の肥厚にすぎませんでした。X線のみ群では対照に比して1.7倍、X線と10%の食塩餌群では約4倍も増加しました。すなわち、X線では外膜の変化がきますが、食塩では内膜の変化が生じる様です。X線と10%の食塩ではまず両者の影響でフィブリノ壊死が生じ、血管が閉塞し、血圧が上昇し、更に血管炎が増悪すると考えられます。しかし、味噌投与や1%食塩やでは増悪効果はない様です。食塩量が関与しているとかんがえられますが3.2%以下では動脈炎には影響はない様です。でもアルコールでは全く動脈炎は生じませんでした。なぜこの様になるのかと言う原因については不明です。

又粘膜筋板下の小動脈でも同様の傾向を示しました。特にX線と10%食塩群ではフィブリノ沈着が粘膜内の小血管内にも認めら

れました。

大変興味のある結果として、動脈壁の厚さはX線のみ群（食塩量1%）、X線と1%食塩群（食塩量2%）、X線と味噌群（食塩量3.2%）と食塩濃度依存性に増大しました。又X線のない対照群でも食塩濃度に依存して小動脈の血管壁は肥厚しました。すなわち、小動脈壁は食塩濃度依存性に増大しました。

以上の結果はX線で動脈炎が誘発され、10%の食塩投与で増悪され、X線+エタノール投与群では動脈炎は生じませんでした。1%の食塩や味噌群では病理学的には影響ありませんでしたが、定量的観察では小動脈の壁は食塩濃度依存性に増加しました。

5. 国民の食塩摂取量

厚生省が毎年発行している「国民栄養の現状」（4.5）には栄養摂取量として熱量、蛋白質、脂肪、ミネラル、ビタミン等が、業態別、地域別に述べられています。又その数年前の栄養摂取の推移が述べられています。例えば昭和30年には炭水化物は411gでしたが平成元年には290gに減少していますし、蛋白質は67.9gから80.2g、脂肪は20.3gから58.9gと増加しました。炭水化物の摂取量が次第に減少し、動物蛋白や動物脂肪の摂取が多くなってきています。昭和37年に出された論文では成人男子が1日平均20.1gの食塩を摂取していると報告されています(6)。米飯を主食とする地方では副食には漬物等の食塩含有量の多い食品を多く取っていました。食塩が食欲亢進剤になっていた様です。昭和47年には14.5g、昭和50年に13.5gで、昭和55年には昭和36年に出された目標に達し、13.0gとなりました。その食塩摂取の内訳は醤油から26.2%、味噌から16.2%、食塩から13.1%、その他の調味料2.3%で全体の57.8%を占めています。その他漬物類から12.3%、魚介加工品から6.9%、パン、麺類等の小麦加工品から6.9%で、その他の食品から16.1%と言う摂取

構成になってます。次に世帯業態別では農家世帯14.7g、非農家世帯12.7gと農家世帯の方が摂取量が多い様です。世帯業態別で最も摂取量の多いのは専業農家世帯の14.8gで、少ないのが常用勤労者世帯の12.5gと述べてあります。地域別では青森県、岩手県、宮城県、秋田県、山形県、福島県が15.8g、又、茨城県、栃木県、群馬県、山梨県、長野県では15.4gと適正摂取量を大幅に上廻っています。福岡県では13.0gで最も少ないのは京都府、大阪府、兵庫県で10.9gでした。摂取の多い所では、醤油、味噌、漬物から多く食塩を摂取しているようです。平成元年度の報告ではかなり減少し12.2gでした。多かった東北地方では13.9gに減少し、少なかった近畿地方では11.1gでした。この傾向は東に高く、西に低い値を示しています。厚生省は次の食塩の目標摂取量を10g以下と考えています(4)。しかしながらアメリカでは1日の食塩の摂取量の目標を現在の6gから3gにしようとしている様です(7)。

6. 動物実験の結果から人への外挿

6-1 胃病変

前節では日本人が毎日取っている食塩について述べましたが、昭和50年では蛋白質81.0g、脂肪55.2g、炭水化物335g摂取して合計471.2g固形物を取っていることとなります。この年度の1日の食塩摂取量が13.5gなので全食品中の食塩の割合は2.9%になります。平成元年では固形物として429.1g、食塩が12.2gですので全食品中の食塩の割合は2.8%となります。この量は動物実験で用いたとほぼ同じ量の食塩となります。2%位の食塩を取りますと動物でも腸上皮化生が増加します。人の結果と動物実験の結果を同一線上の並べて考える事には無理がありますが、あえてこの線で考えて見ます。日本人が現在2.8%の食塩を摂取していると仮定しますと、日本人に腸上皮化生が多いと言う結果と良く一致し

ます。食塩が胃癌のプロモーターとして考えられていますが動物実験の結果では5%以上の食塩を摂取しなければなりません。即ち、今の食塩摂取量の約2倍の21.5gの食塩を毎日摂取しなければなりません。昭和37年以前の食生活では多くの食塩を摂取していたと考えられますので、食塩の摂取量と以前日本人に胃癌が多く、最近では減少しているという疫学的結果と一致しているのかもしれませんが。

しかし日常生活を見てみますと、いつも塩辛い物ばかりを食べているわけではなく、間欠的に食べています。例えば梅干しを漬けた時のシソを干したユカリは33%の食塩を含んでいます。ヒダラは12%の食塩を含んでいます。この様な物を動物に与えますと、胃粘膜が出血し、特にユカリが強い事が報告されています。ちなみにシオカラは14%、タラコは4~10%、ハタハタは13%、塩サケは10~15%、サケの薫製は6~13%、カラミンは10~16%、海苔の佃煮は10%、梅干しは12~28%味噌漬け9~15%、ウニは17%と食塩が含まれています。又、むすびに味噌を付けて焼いたものは水分が蒸発し、食塩は有機成分に包こまれ、舌には塩辛さを感じさせませんが、水分と接触して食塩が解け出し局所の刺激が非常に強くなると考えている研究者もいる様です(8)。胃癌の原因は食塩の全量も問題がありますが、摂取の形式が問題になるかもしれません。又、昔の塩は海水塩で不純物が多く含まれていましたし、最近の塩は精製塩でするので塩の純度にも問題があると思います。

一方米国の白人は胃癌や腸上皮化生が少ないと報告されています。又、最近ではアルコールと胃癌や腸上皮化生との間には関係ないと報告されています。西欧人は水替わりにブドウ酒を飲む様に日常生活でアルコールの摂取量が多い様です。西欧人に胃癌や腸上皮化生が少ないのは食塩の摂取量が少ない事と、アルコール飲酒量が多い事が原因ならば本実験の結果とも良く一致します。最近では胃癌

の要因としてアルコールよりもタバコの影響が強い事が報告されています。

6-2 動脈病変

食塩は胃に作用するのみならず、高血圧の原因としても考えられています。通常の生活を営んでいる健常人の食塩摂取量は1g/日未満で充分であるとされています。食物に食塩を添加しない社会では血圧が年齢と共に増加しません。この様な地方では1日の食塩の摂取量は3~4gとなっています。この様に高血圧予防と治療にとって望ましい食塩摂取量は3~5g以下と考えられています。この様な量は食塩、醤油、味噌等の食塩系調味料を一切使用しなければ可能ですが、まさに味気の無い毎日の生活は耐えられないと思われまます。そこで7g/日が血圧は低下し、更に減塩してもあまり効果がないと言う報告や、減塩で血圧が減少したという報告もありますが、高血圧を研究している学者は厚生省の出している指針より更に低い量、8g/日以下の食塩摂取量を考えている様です(9)。

私達の実験では血圧を測定していませんのではっきりとは言えませんが、小動脈の壁の厚さと食塩の量との関係を比べて見ますと、食塩量が増すと、用量依存性に血管壁の厚さが増加しました。この事はX線があろうとなかろうと同じ結果が認められましたので、食塩の摂取量が増すとやはり血圧には良くないのではと思われまます。

一方長期間の飲酒により血圧が上昇し、高血圧の一因となる事も知られています(10)。

この際、日本酒、ビール、ウイスキー、焼酎等の酒の種類とは無関係でアルコールの量に依存している様です。しかし、実験的には10%のアルコールはフィブリノイド壊死は認められず、定量的解析でも血管の厚さには影響を与えませんでした。この際動物のアルコール飲酒量を計っていませんので、又、10%アルコール群の実験しかありませんし、血圧も計っていませんので人と人の対比は次の機会に

述べたいと思います。

ま と め

動物実験と人の疫学的結果を比較して見ました。大量の食塩を取りますと胃癌のプロモータになりますし動脈炎を増悪します。一方アルコールは胃癌や動脈炎を減少させます。でも良いからと言って大量のアルコール飲酒する事で他の癌例例えば、食道癌等のプロモーターとなると考えられていますので取りすぎは良くない様です。

謝 辞

御校閲をお願いした広島大学原医研癌部門伊藤明弘教授に、又、日本人の食塩摂取量を御教示賜った広島大学医学部付属病院久保桂子氏に深謝いたします。

参考文献

- 1) 日本実験動物学会編：動物実験に関する指針、ソフトサイエンス社、1991.
- 2) 渡辺敦光：筑豊博物、32:24-30, 1987.
- 3) 高橋道人他：日本癌学会総会記事 50:23, 1991.
- 4) 厚生省：国民栄養の現状、1988.
- 5) 厚生省保健医療局健康増進栄養課：臨床栄養 78:825-840, 1991.
- 6) 佐々木直克：日本公衆衛生誌、11:683-688, 1963.
- 7) Wynder, E.L. :JNCI 83:475-479, 1991.
- 8) 佐藤徳郎他：日本医事新報、1835:25-27, 1959.
- 9) 田中平三：医学のあゆみ、153:748-750, 1990.
- 10) 上島弘嗣：医学のあゆみ、153:751-752, 1990.