

癌 の 化 学 予 防

渡 辺 敦 光

筑 豊 博 物 第 41 号 (平成 8 年 12 月) 別 刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA No.41

December 1996

# 癌の化学予防

渡辺 敦光

広島大学原医研環境変異

Chemoprevention of cancer

Hiromitsu Watanabe

Department of Environment and Mutation, Research Institute  
for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University.  
Kasumi 1-2-3, Minamiku, Hiroshima, 734, Japan.

はじめに

今年の10月から11月にかけて学会が4回もあり、そのすべてに出席しましたので何も仕事が出来ませんでした。10月10日より横浜で日本癌学会があり、10月22日より24日まで広島で国際消化器病癌学会が、11月12日から14日まで東京で第27回高松宮妃国際シンポジウムが、又11月18日から20日まで日本放射線影響学会が大阪で開催されました。癌学会では「化学予防」のワークショップがあり、高松宮妃のワークショップは今回一聴衆として出席しましたが、そのテーマも「癌予防の基礎」でした。今回は特に癌学会で報告された話題を中心に色々な学会をも取りまとめて癌の化学予防について述べますが、発表者の名前、所属とか化学物質の詳細についてはここでは触れません。又ここでは発表者が記載した通りの化学物質の名前を書いていますのであちこちで異なった書き方となっていますが統一は行っていません。

癌学会での演題に関して

日本癌学会は3日間で2,634題もの発表のあるマンモス学会でワークショップで取り上げられたテーマを並べてみますと、がんの予防(12)、化学発癌(48)、放射線発がん(12)、今回ここで取り上げる化学予防(24)、がんウイルス(24)、細胞増殖・細胞周期(36)、細

胞分化(24)、アポトーシス(48)、細胞接着(24)、骨格/細胞膜、遺伝・遺伝性がん(12)、DNA修復(12)、遺伝子不安定性(12)、蛋白リン酸化(24)、G蛋白(12)、増殖因子とレセプター(20)、ホルモン(8)、サイトカイン(12)、がん免疫(48)、がん遺伝子(24)、がん抑制遺伝子(60)、がん関連遺伝子(36)、染色体転座・再構成(11)、遺伝子発現/転写調節(12)、遺伝子操作動物、転移(60)、ヒトがんの特性(48)、がんの化学療法(60)、がんの外科療法/放射線治療(12)、がんの免疫療法(24)、がんの遺伝子診断(24)、がんの遺伝子治療(48)の31セッションからなっています。このテーマを見ていただきますと現在の癌研究の全貌が見えて来るかと思えます。また( )の中はその演題数でこれを眺める事により、どの方面での仕事に研究が集中しているかお分かりになるかと思えます。

この化学予防の演題数はワークショップとポスター発表を併せて80題ですので全体の3%にすぎません。やはり現在の癌の研究は遺伝子を中心にしたものが多いようです。

胃

まず胃から述べて行きます。愛知県がんセンターでは胃癌患者427名、高程度の萎縮性胃炎の患者1,414名、軽度の胃炎もしくは正常な3,014名を色々な角度で調査しています。

例えば塩魚、干物、生野菜を食べているか等々のリスクファクター等を考慮し、胃炎と胃癌との関係を臨床家と一緒に6年間追跡調査を行っています。現在のところ数名が胃炎から胃癌が出現し、胃炎の人は胃癌になる可能性は胃炎のない人に較べて高いことが判明しました。しかし塩からい食物を食べないとか、夜8時すぎの食事を取らないとかを行う事により胃癌は減少するとの事です。この調査はしばらく続く様です。

もう一つのプロジェクトとして以前も本誌で述べました、ヘリコバクター・ピロリー (*Helicobacter pylori*) という細菌の感染が胃癌の原因であると1994年にWHO/IARCより報告されています。しかし疑わしい点もあり日本でも厚生省の研究班が出来、国立がんセンターの斉藤大三博士が班長となり、ピロリー菌と胃癌との関係を明らかにする対癌10ヶ年計画として取り組まれています。癌学会や国際消化器病学会でその除菌の方法、血清中のピロリーの抗体値の測定、その後の胃がどの様になっているか等の全国的に同じ判定基準でスコアし、胃癌の発生が減少するかどうかを長期のプロジェクトが国を上げて調査を行っている事が報告されました。別の研究者は除菌をする事により胃癌の発生率が減少し、腸上皮化生が減少するという報告をしています。この研究が終了する事により、ピロリー菌と胃癌との関係が明らかになると思っていますのでこの研究の成果を期待しています。

高松宮妃のシンポジウムでも2題の発表があり、ピロリー菌が感染する事により、細胞回転が増加しビタミンCが減少する事、並びに除菌の意義について述べられました。もう一つの演題は除菌し、1年後に内視鏡的組織学的所見により29%の患者で萎縮性胃炎の程度が軽減し、腸上皮化生が6%程度消失する事が報告されました。このピロリー菌に関してミステリー(志賀貢:ピロリー菌殺人事件、復讐病棟、光文社文庫)や歌で取り上げられ

る程一般化しています。又、実験動物がヒトのピロリー菌をスナネズミに感染させヒトと同じ様な病変が作れる様になりましたので、今から10年か20年後にはピロリー菌と胃癌との関係について結論が出るのではないかと考えています。

ピロリー菌はこれくらいにして癌学会に戻りますと十二指腸液を胃内に逆流させる様な手術をしますと、発癌物質を投与しなくても癌化しますが、これらの動物に0.05%の $\beta$ -カロチンを飲み水で投与しますと、この胃癌の発生率は抑制される傾向を認めましたが、0.2%のビタミンCを与えてもその効果は認められませんでした。又、ユウガオ繊維は実験大腸癌を抑制する作用がある事が知られていますので、ここではMNNGを投与しながら20%のユウガオ繊維を同時に与えましたところ、前胃腫瘍発生は促進効果を示しました。MNNG投与後20%ユウガオ繊維を投与すると腺胃や小腸の腫瘍発生を抑制する事が報告されています。この様に同じ物質であっても、投与期間を変える事により標的臓器が異なることにより、促進したり、抑制したりする事は良く知られています。すなわちある臓器で抑制し、ある臓器で腫瘍の促進などがありますので、本当にある物質が癌に効果的と出ていても良く検討してみる必要があります。

#### 十二指腸

ENNGという発癌物質をC57BLというマウスに投与しますと十二指腸に腫瘍が発生します。又、お茶の中に含まれているエビガロカテキンは胃癌を始めとする消化管の癌の発生を抑制する事が知られています。そこでこの系を用い脱カフェインした緑茶抽出物や、カテキン含有の多い緑茶抽出物を飲料水で投与しますと、この両物質は腫瘍発生を抑制しました。特に脱カフェインした緑茶抽出物を発癌予防の臨床応用に使用出来るのではと考えている様です。同時にこの発癌の系を使用し、

ユリ科にキダチアロエ、ニンニク、ニラの凍結乾燥粉末を作り、ENNG投与後にこれらを単独もしくは併用投与を行った結果、いずれの場合でも十二指腸腫瘍の発生を抑制しました。Curcuminは黄色の色素で食物、医薬品や化粧品に使用され、抗酸化剤で抗炎症剤ですがこの物質は十二指腸の癌の発生を抑えます。同じ様な実験系で異なった物質が十二指腸腫瘍を抑える事は大変興味があります。

大腸癌の発生に関与する遺伝子としてAPCという遺伝子があり、その変異遺伝子を入れて自然に小腸の腫瘍が発生するマウスの系が開発されています。このマウスは前に述べましたC57BL系統で、長期に飼育することで自然発生として小腸に腫瘍が出来ます。しかし人の場合APC遺伝子の変異は大腸に癌が出来ているので、本当の意味では動物モデルにはなりません。最近APC遺伝子の別の部位に変異を起こしてマウスに挿入してやりますと大腸に腫瘍が出来る様なマウスも開発されています。ともあれC57BLのAPC遺伝子の変異があるマウスにカルシウム欠乏食を与えますと腸管の腫瘍発生を増加しますが、1.0%のカルシウムを与えても腫瘍発生の抑制を示しませんでした。カルシウムは大腸癌を抑える物質として知られていますが、このマウスは遺伝子に変化が生じ自然に腸に癌が生じるため、カルシウムの様な物質では腫瘍の発生を抑える事が出来ず、別の治療の方法を見い出さねばならないのではと思います。

### 大腸癌

大腸癌については18題の発表がありました。その大部分が検体を2週間前より屠殺時まで投与しアゾキシメタン(AOM)という発癌物質を3回投与しその2週間後に動物を屠殺しaberrant crypt foci(ACF)の数で大腸癌を促進するか抑制するかという研究が行われています。この検定方法一つの実験が短期間で終了する事で多くの研究室で使用されています。

しかしこのACFが本当に大腸癌の前癌病変かどうかは不明な点が多く、いくつかの研究室では中期若しくは長期の発癌実験を行って評価しています。

以前にも述べました魚に含まれる多価不飽和脂肪酸のドコサヘキサエン酸の効果を多臓器発癌モデルで検討しますと大腸並びに小腸の腫瘍を有意に減少し抑制傾向を示しました。しかしこれらの不飽和脂肪酸は腸以外すなわち肝、前胃、肺、腎、膀胱では中期発癌修飾作用はまったく認められませんでした。又同様な実験がACF並びに長期実験で行われ、いずれの場合にも大腸発癌に対して抑制効果を持つ事が示されました。この2つの研究によりドコサヘキサエン酸は大腸癌の発生を抑制する物質であろうと考えられます。

私達のグループの正岡は(壮快、新年号、1997)ACFを作る実験系で5%、10%、並びに20%の乾燥赤味噌を含む餌を作り、ラットに投与しながらAOM投与を行いますとACFの数が味噌の量が増すと反対に減少しました。味噌の中に含まれる食塩の量と同じ濃度に食塩を餌に与えて投与しても、味噌の成分の1つであるバイオカニンAという物質を投与しても、その効果を認められなかった事から味噌にACFを抑制する効果がある様です。しかし私達の別の実験ではDMHで誘発された大腸癌は10%の味噌投与では発癌の修飾はありませんでした。このようにACFと大腸癌との関係は一致しません。この2つの結果の相違を今後検討しなければならない問題です。

緑茶抽出物が大腸発癌を抑制しますが、その作用機序としてこの抽出物を与える事で細胞膜のリン脂質の量の減少を抑制しないことから、緑茶抽出物が生体膜の酸化的障害を抑えていると考えられる様です。乳製品の大腸癌抑制への関与が考えられていますので、その成分の一つラクトフェリンを投与しますとACFを抑制します。トマトの赤色色素のリコペンやカロチンの大腸癌抑制作用は明らかで

はありませんでした。ビタミンDの誘導体のビタミンD<sub>3</sub>を大腸発癌を起こすDMH投与前若しくは同時に投与しますとACFの形成と成長を抑制しました。

タイ王国では消化器系悪性腫瘍による死亡率は日本に較べて1/5と低いことから、経口摂取する物質の違いがあるのではという発想でタイの医薬用植物レモングラス並びにドラゴングラスや香辛料もしくは健胃薬として用いられている*Languas galanga*の種子や茎に含まれるacetoxychavicol acetateを投与しますと、ACFを抑制する事が判明しました。柿類に含まれる抗炎症作用を持つナフトキノ系のplumbaginやクルミ等に含まれ抗菌作用を行うjuglone等の投与でACFを抑制します。フラボノイドの1種hesperidinやdiosmin等も抑制します。又以前に述べましたCurcuminはAOM誘発大腸癌の発生を抑制しております。又クロロフィルも大腸癌を抑えます。胆汁酸や細菌叢を吸着もしくは沈降させる活性炭とヒドロキシアパタイトを混合したものには強力ではありませんが抑制作用があるようです。ウルソデオキシコール酸投与でもACFの発生を抑制します。シソ油とインドメタシンの単独もしくは複合投与で大腸腫瘍の発生が有意に抑えられますがコーン油は逆に腫瘍の発生を促進させているようです。

又ラットに抗生物質を投与し腸内細菌数を減少させますとACF形成が抑制されますのでビヒルス菌や酵母菌や培養に用いた上清を投与しますとやはりACFが抑えられる様です。一寸と専門的になりますがCox-2の遺伝子が、大腸癌発生に関与しているという報告も行われました。

#### 肝臓

パーム油天然カロチノイドがマウスの皮膚、肺、肝臓において発癌を抑制します。環境汚染物質のダイオキシン類は肝発癌を引き起こしますのでこの系にパームカロチンを投与

しますと肝障害を抑制し、延命効果を示しました。ダイオキシン投与以前にパームカロチンを与えると更に生存率が上昇しました。

一方、以前はカロチンが腫瘍を抑えると報告されていましたが、カロチンの高濃度摂取により癌が増加するのではという報告もありました。この事は人の疫学的調査でもカロチンの取り過ぎで癌が増加したと述べられています。

蛋白質を多く含む食品を高熱で加熱しますと変異原性や発癌性を持つヘテロサイクリンが生成されます。このヘテロサイクリンの1種のMeIQxは肝発癌を起こしますがレモンの皮に含まれるリモネイン誘導体の1つはこの肝発癌を抑制します。しかし別のヘテロサイクリンの複合体を用いた発癌では抗酸化剤の1-0-hexyl-2, 3,5-trimethyl hydroquinoneが強い抑制効果を示しました。又別のヘテロサイクリンのGlu-P-1に対しては抑制効果を示しませんでした。

2-nitroproponeは肝発癌を起こしますが緑茶はこの肝発癌を抑制するようです。コリン欠乏アミノ酸餌を与えますと肝腫瘍が生じますがナンキョウに含まれるフェニルプロパノイドでキサントキシン阻害剤を投与したり、PIROXや合成レチノイドの1種N(4-hydroxyphenyl) retinamideを投与したりしますとこの内因性の肝腫瘍の発生を抑えます。

グリチルリチンから誘導される蔗糖の941倍の高甘味剤であるグリチルリチン酸モノグルクロナイトはDEN投与で生じる肝腫瘍を抑えます。その他この物質は皮膚や肺腫瘍を抑える様です。クロロフィルが肝腫瘍を抑制します。

#### 膵臓

肝発癌では抑制効果を示さなかったのですが、膵癌発癌ではβ-カロチンが抑制効果があり、パームカロチンや緑茶ポリフェノール(カ

テキンの仲間)の単独投与では抑制作用はありませんが、パームカロチンと緑茶ポリフェノールを一緒に与えると抑制効果を示します。

#### 乳癌

乳癌ではMNUで誘発される乳癌の系に10%の味噌、大豆並びにバイオカニンAの投与を行いますと乳癌の顕性を抑制します(杜快、新年号、1997)。更にタモキシフェンと味噌を併用しますと抑制効果は増強します。DMBA投与誘発乳癌に高脂肪を与え更にイコサペンタン酸やドコサヘキエン酸を与えますと乳癌が抑制されます。この効果はヤシ油にはありません。更にヘテロサイクリンのPhIPを用いた乳癌発癌においてニンニクの成分であるdiallyl disulfideやアスピリンで発生率並びに個数が減少し、 $\beta$ -naphthoflavone投与で発生個数が減少します。又、クロロフィルも抑制効果があるようです。更にリモネインやシソの葉に存在するフェリールアルコールも乳癌の発生を抑制します。

マウスの乳癌はウイルスが関与していることが知られていますが、培養の系で緑茶の成分のエピガロカテキンが乳癌の発生過程の初期を抑えるようです。

#### 肺

中期多臓器発癌試験での肺発生でも緑茶カテキンをプロモーションの時期に与えますと腫瘍の発生を抑制しませんでした。又甲状腺でも前胃でもその抑制効果を見いだしませんでした。しかし4 NQOをイニシエーター、グリセロールをプロモータとする2段階発癌では抗酸化作用を有する緑茶ポリフェノールには肺発癌プロモーション抑制効果がありました。この発表者は更にビタミンE関連物質や野菜や果物に多く含まれるフマル酸の一種5-nitrofur naphthyridine誘導体肺腫瘍のプロモーション過程を抑制しました。myoinositolやdexamethasoneにも肺癌に対して抑

制効果が示されました。ビタミンEの作用機序としてDNAの点突然変異の発生頻度を減少させることに肺発癌初期のDNA損傷固定化を抑制する可能性が示されました。

最近生薬が注目されています。BHP誘発ラットの肺発癌において抗生物質のエリスロマイシンやアンピシリンと小紫胡湯との併用で肺腫瘍の個数を減少し、アンピシリンと小紫胡湯との併用で肺腫瘍の発生率を減少させました。

カビから産生されるフモニシンは馬の白質脳炎やブタの肺水腫の原因物質ですし、特定の地域では人の食道癌の原因と考えられています。DENをイニシエーターとしてフモニシン投与しますと肺に腺腫の発生を認め、この化合物が生体でプロモーター活性を持つことが判明しました。

#### 皮膚

グリチルレチン酸モノクルクロナイドは肝腫瘍も抑えますが、皮膚腫瘍も抑制します。Curcuminは皮膚癌の発生を阻めますし、紅茶、緑茶、もしくは脱カフェインしたお茶にも皮膚癌の抑制作用が証明されました。中国産クルミ科植物の黄杞茶や、キダチアロエ、ニラ油、ノウゼンカズラ科のキササゲ中に含まれるcafalacton、クマツヅラ科ランタナやタンポポ(蒲公英)に含まれるトリテルペノイド等並びにフモニシンは皮膚癌の発生を抑制しました。

オーストラリアでは皮膚の癌の予防に $\beta$ -カロチン投与を行いました。5年間の臨床的応用では効果がなく、日焼け止めクリームを塗ることでその抑制効果を見えています。

#### 膀胱

BBN膀胱発癌において $\beta$ -カロチン、リコペン、並びにトマトジュースを与えますと $\beta$ -カロチンの低濃度では膀胱腫瘍の発癌を抑制出来ませんが、濃度を増すと抑制作用を示し

ました。リコペンやトマトジュースでも腫瘍形成が抑えられました。又、通常お茶を飲用する場合茶葉を急須に入れ湯を注ぎ、3杯くらいのお茶として使用しますが、茶葉より茶として使用する成分は全体の30%ぐらいで残りの70%は茶葉の中に残り各種ビタミン、カテキン、植物アルカロイドが多く含まれます。ここでは茶葉を粉末にして飼料に混ぜ BBN 膀胱発癌の系で投与しますと茶葉の量により膀胱癌発生率、個数並びに体積が減少しました。このことは茶葉自身にラット膀胱発癌抑制効果が有ることを示されました。即ち昔の人は抹茶を飲む習慣があり、このことは理にかなっているのではと考えられます。

更に小紫胡湯と五苓散との合剤の紫苓湯はマウスのBBN膀胱発癌を抑制しました。又抗酸化作用を持つ diosmin、hesperidin はいずれも OH-BBN 誘発マウス膀胱発癌を抑制し、この抑制には細胞増殖の抑制作用が関与していることが示されました。しかしインドメサシンはラット BBN 発癌で抑制効果はないようです。

#### 前立腺

前立腺では DMBA で誘発されますが finasteride、casodex を与えますと前立腺癌の誘発が減少します。特に casodex は容量依存性に前立腺癌の発生を抑制します。一方脂肪摂取量の多い欧米人に前立腺癌の発生が高いという疫学的な結果があります。そこで DMBA 誘発前立腺癌をモデルとしてコーン油、牛脂、シソ油のうち、飽和脂肪酸を多く含む動物性油脂の牛脂投与群では前立腺癌の促進作用が見られ、不飽和脂肪酸を多く含む植物性油脂であるシソ油には抑制効果を示しました。

ラットの前立腺発癌で大豆やライ麦を含む飼料を与えますと前立腺の発生が抑えられました。しかしライ麦を熱すると効果がなくなります。この効果の元はイソフラボンの genistein や biochanin A を考えているようです。

以前にも述べました様にカロリーを減少させる事により腫瘍の発生を抑えます。

#### 子宮内膜

子宮内膜癌は MNU と 17- $\beta$ -エストラジオールで誘発出来ませんが植物に含まれる indol-3-carbinol を与えますと癌遺伝子の *fos/jun* のメッセンジャー-RNA、蛋白の発現を減少させ癌化に抑制的に働きます。酢酸メドロキシプロゲステロン、ダナゾール、抗エストロゲン作用を持つ甘草エキスを与えますといずれも発癌抑制効果を示しました。

#### その他

中期多臓器発癌試験法で BHA、BHT、TBHQ、 $\alpha$ -トコフェノール、緑茶カテキンの低容量の単独もしくは複合投与では明確な発癌修飾作用は示しませんでした。人が摂取する抗酸化剤の量はこの実験よりはるかに低いので、低容量の抗酸化剤摂取の危険性は少ないと考えられています。牛挽肉に抗酸化剤や野菜抽出液と一緒にハンバーグを作り 200 °C で片面10分ずつ加熱した後、ヘテロサイクリクアミンの量を測定しました。茶抽出物、粗茶カテキン、ワサビ、れんこん、たまねぎ、ごま、シソ油はヘテロサイクリクアミンの生成量を減少させました。これらの植物の中にはフラボノイド類の抗酸化性とラジカル捕捉活性を認めましたので、これらのポリフェノール類がヘテロサイクリクアミンの生成を阻害していると考えられています。

日本人の乳癌、大腸癌、前立腺癌の罹患率は欧米人に比べて低く大豆製品の摂取量とこれらの罹患率と逆相関すると考えられています。以前に述べました味噌は実験的に乳癌や大腸癌を抑制していますので大豆がその効果を示している可能性があります。大豆中には発癌抑制作用を示す genistein が含まれているので日常摂取している大豆や大豆製品中に genistein やその配糖体の genistin の量を測

定しますと、一日当たり 2.8 mg 並びに 7.3 mg でした。

人の集団における緑茶の癌予防効果が調べられています。緑茶多量摂取群では癌罹患年齢が他の群より高くなります。年齢階級罹患率において加齢による癌の増加が緩やかで、年齢訂正癌罹患率は他群より40%低く、他の生活習慣を考慮した多変量解析で低い相対危険を示しました。緑茶の癌予防効果が最も顕著なのは食道、胃、大腸などの消化器癌と肺癌を中心とした呼吸器系の癌でした。動物実験では皮膚、胃、大腸、肝（本学会の別の報告では効果なし）、肺、膵等の多くの臓器で発癌抑制効果が報告されています。放射線でラベルしたエピガロカテキンを投与しますと消化管、肝、肺、膵、皮膚等の発癌抑制が報告された臓器での取り込みが認められ臓器分布と有効臓器に相関性が見いだされています。突然変異頻度はエピガロカテキン投与で肺で抑えられました。エピガロカテキンは1日に1g取ると、いろいろな癌の予防効果がありそうです。以前はコーヒーは悪者でしたが高松宮妃のシンポジウムでは逆に動物実験でいろいろな腫瘍の誘導に抑制的に働くという事が報告されています。

移植腫瘍を用いて十全大補湯投与を行いますと癌の悪性化進展を抑制することが明らか

となり、この物質は悪性化の初期の段階に作用するようです。

Naphthol-ASは繊維の染色下漬剤として綿、レーヨン、ポリエステル等に使用されていますが発癌性を検討しましたが、癌原性は認められませんでした。又流動パラフィン食品添加物や医薬品、化粧品等に用いられていますがこの物質は明らかな癌原性はありませんでした。

#### 終わりに

このように眺めて見ますとある臓器で癌の抑制効果があり、又別のある臓器では増強効果を示さなかったり、又実験系で異なったり様々です。（第1表）手術しないで癌が化学予防が出来れば苦痛も少なく、大変私達の生活に役立つと思われれますがまだその様な物質は見つかっていないようです。最近漢方薬が注目されています。更にお茶や味噌等も癌を抑制することも知られ始めましたので近い将来癌の日常の食品を用いた化学予防薬が出来るかもしれません。

#### 謝辞

原稿のタイプ等事務的な仕事をお願いした松井洋子氏にお礼申し上げます。

第1表 第55回日本癌学会で発表された代表的な化学予防

品名	胃	十二指腸	大腸	肝臓	膵臓	乳腺	肺	皮膚	膀胱	前立腺	甲状腺
緑茶		○	○	○	○	○	×		○		×
α-カロテン				○	○		○				
β-カロテン	○	×	○	○	○		×		○		
リコペン		×	×	○			○		○		
ドコサヘキサエン酸		○	○	×		○	×		×		
イコサペンタエン酸		○	○			○	×		×		
味噌			○			○					
キダチアロエ		○						○			
牛脂										×	
シソ油			○							○	
ニラ油		○	○					○			

○：抑制効果あり    ×：抑制効果なし、又は促進効果あり    空欄：報告なし