

# 『胃 癌』

渡 辺 敦 光

筑豊博物 第19号(昭和49年12月)別刷

Reprinted from NATURHISTORICA CHIKUHOANA  
Dec. 1974

# 胃 癌

渡 辺 敦 光\*

はじめに

昨年は癌について一般的な事を、すなわちその発生原因がいろいろな発癌処理を行う事により遺伝子の1部又は全部が変化して癌化するのではないかという事や、又胃癌についても一寸と述べました。例えば日本人には胃癌の発生率が最も高くその原因については多くの議論があるという事や、実験的に動物でX線の胃部局部照射を行ったり、N-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジン（普通ニトロソグアニジンと呼ばれMNNGと略します）の経口投与を行う事により胃癌が発生する事に触れました。しかし最近では放射線は別として、胃癌を発生させる様な物質、即ち癌原物質を自然界に求める方向の研究が行われて来ています。その出発点になったのはMNNGです。この様な物質（ニトロソアミンと言いますが）が食物中に存在するのではないかという疑問に立ち、多くの研究が最近学会誌を賑わしていますので、今回はその研究の1部を紹介したいと思います。

## ニトロソアミンの出来方

この研究を簡単に述べますと、直接食物の中にニトロソアミンが存在するのではなく、二級アミンと亜硝酸塩とが細菌の働き、もしくは化学反応でニトロ化を起し、MNNG様の物質に変るといふ事に つきます。そこでまず細菌の働きでニトロソアミンが出来る仕組みからお話しましょう。

### a) 細菌の働き

人の胃は約0.1Nの塩酸を毎日約2ℓづつ出していて普通胃の中はPHが約2ぐらいです。胃内はこの様な環境ですので食物中の細菌を殺したり、その増殖を抑制したりするわけで、普通胃の中には1ml中に100万から1,000万個ぐらいの細菌しかいないのです。しかし塩酸の分泌が少ない人、これを塩酸欠乏症と言いますが、この場合には胃の状態は変わってきます。その様な人とか、塩酸欠乏症は一つの病気ではありますが、普通50才以上になりますと男女とも次第に胃液（塩酸）の分泌が低下し、あたかも無酸症又は塩酸欠乏症と同様になります。その様な胃の環境になりますと細菌数はだんぜん多くなり、それらの細菌のあるものは魚類等に存在する2級アミンと硝酸塩や亜硝酸から発癌物質のニトロソアミンを作るという事です。

胃以外の場所でも発癌物質が出来る様です。例えばラットに実験的に尿路感染を作りますと、その動物の体内にニトロソアミンが検出出来ます。人の場合には胃癌にかかるのは男性で50才以上の人に多いのですが、若い婦人でも胃癌にかかる事があります。その人達を良く調べてみますと、以前に尿路感染にかかった人が多い様です。この様な場合、ニトロソアミンを作るのは大腸菌の働きによるそうです。

更に、これらのニトロソアミンの化合物は胃や、尿路の生体内のみならず、生体外でも作られるようです。ホンコンの市場を調査してみますと中国産の塩ずけの魚の中にデメチルニトロソアミンや、デエチルニトロソアミ

\* 廣大・原医研・癌部門

ンが存在している事がわかりました。ここでは塩づけに用いられる塩は安物の素塩であって、その中には硝酸塩が含まれていて、真正細菌（*Staphylococcus aureus* という学名で、ブドウ状球菌の1種）の働きでニトロ化が起る事が実験によっても明らかになりました。塩づけの魚からその細菌を取り出し、魚をすりつぶしたの中に入れて、37℃で保温しますと、時間経過と共にニトロソアミンの化合物が次第に増加し、又一方細菌を殺して入れますと発癌物質はまったく増加しませんでした。

この様にいろんな場所で、いろんな種類の細菌が働いてニトロソアミンが出来る様です。

#### b) 化学反応

一方では九大癌研究所の遠藤教授の一連の研究があります。彼等はいろいろのグアニジン様物質と亜硝酸塩の中に人工胃液、もしくは人の胃液を加えてニトロ化反応を起し、ニトロソ化合物を作りました。この様にして作った物質によって枯草菌がどれ程、突然変異を起すかを調べました。かなり多くのグアニジン様物質からメチルグアニジンにニトロ化するとメチルニトロソシアナミドが作られ、しかもこれが最も強く突然変異を起す事が判明しました。このメチルグアニジンは魚のうちエイや、タラヤイワシ等には1kgあたり60~320mg程度含まれていますが、サメでは特に多く1kgあたり1900mgも含まれている様です。このメチルニトロソシアナミドはMNNGと化学構造が大変よく似て、枯草での突然変異率もMNNGとよく一致する事がわかりました。そこでこの物質をラットに1日kgあたり6.9mgを毎日飲み水にまぜて1年間飲ませ続けました。1年後、胃部を

調べてみますと、ラットの前胃（これは人の胃にはなく、食道と同じ扁平上皮から出来ています。ネズミの胃はこの前胃と、塩酸や消化酵素を出す腺胃部分とからなり、後者が人の胃に相当します）にはすべての動物に腫瘍形成が認められました。しかし腺胃（人の場合の胃癌はここに出来るのですが）にはわずか1例に未分化型の癌の発生があったのみでした。この場合、出来たのが前胃の癌ですし、食物を食べた場合胃のPHが上昇しますので、酸少環境では確かにこの様な反応が起りうるかも知れません。が未だ多くの問題が残っている様です。又別の研究者はこの様なニトロ化反応にアルブミンが加わると、人の胃内の温度とそのPHでニトロソ化合物が出来ると最近報告されていますので、もっと面白くなる事でしょう。

#### 亜硝酸塩

以上の様に、細菌もしくは塩酸の働きであるにしろ、二級アミンと亜硝酸塩とが反応してニトロソ化合物が出来、その物質により胃癌が発生しそうだという事は本当らしく感じられます。

自然界の二級アミンは魚、特にサメ等が多いという事から、カマボコ等の食品に多く含まれている可能性があります。一方亜硝酸塩は普通食品、特に植物から摂取されますが、通例はほんのわずかですので消化管でニトロソ化合物を生成する可能性は少ない様です。しかし胃から吸収された硝酸塩や亜硝酸塩はすみやかに唾液腺に行きます。唾液に含まれる亜硝酸塩の量は性別、年齢には関係はなく、摂取した食品中に含まれる硝酸塩の量に比例する様です。硝酸塩の特に多い野菜類を多く食べますと、2時間後にはつばの中の亜硝

酸塩の濃度は正常値の約10倍に達します。この場合、硝酸塩が唾液に集められ、口内細菌の働きで亜硝酸塩に変えられる様です。それになお未精製の塩の中には硝酸塩が多く含まれていますので、塩を沢山取ると体内の亜硝酸塩が一段と多くなる可能性があります。昔から日本人は塩辛いものを多くとるので胃癌が多いと考えている人もいますが、それは塩の中の硝酸塩が多い事に起因するのかも知れません。更に一夜漬けが一番旨なる時期には亜硝酸塩の産生が最高値に達している時期ですので、日本人は漬物を食べるから胃癌発生率が高いと言われるのも、その中に含まれる亜硝酸塩の事を考えますと、その説もうなずける様です。コロンビアやイギリスのある地方では飲み水の中に亜硝酸塩の含量の高いところがあります。そこでは胃癌の発生率が亜硝酸塩の少ない地方に較べて高い事が知られています。又、アフリカの黒人には胃癌が少ないにもかかわらず、西インド諸島や米国に移住する事により胃癌発生率が高くなります。環境因子として亜硝酸塩が胃癌発生に重要な影響を与えている事を考えるならば、この様に移住により胃癌発生が高くなるという事も説明がつくかも知れません。

### 発癌過程

以上の様に考えて行きますと、二級アミンと亜硝酸塩とからニトロソアミンが出来て、胃癌の発生が起っている様ですが、その発生過程についてはまったく不明です。次にこの様な物質がどの様に作用して癌化を起すかを考えなければなりません。

昨年種々の発癌操作で遺伝子が変化する事を述べました。MNNG投与にしてもX線照射にしてもいずれも突然変異を高率に引き起

す処理法です。どの様な機構かはわかりませんが、この様な処理で多くの胃粘膜の細胞に変化が起る事でしよう。

我々の研究室ではX線の局部照射でマウスに胃癌を発生させる研究を行っています。X線を1回照射しただけでは胃癌の発生率が低く、障害が回復し始める1週間目に再び照射しますと更に胃癌発生率は上昇します。しかしあまり回数が多くなると発生率は反対に低下する様です。又若い動物に照射する程胃癌の発生率は上昇します。すなわち胃が完成されるのは生後2ヶ月頃ですので、その間にはDNA合成や細胞分裂は高いはずで、だから若いもの程発癌率が上昇するのでしょうか。更に胃抗原をマウスに注射しますと萎縮性胃炎が生じます。その胃炎が回復する頃にX線を照射しますと、単にX線照射の時よりも胃癌の発生率は高くなります。この様な事から考えてみますと、新生もしくは再生している様な細胞が多く存在する様な時期にX線もしくはMNNGで処理をしますと、多くの細胞が変化を起し、その結果として高率に癌化が起るかも知れません。

この様な仮説を支持する様な結果は、ラットに白血病を起させる7-12-デチメルベンツa-アントラセンという薬物を動物に与えますと骨髓は壊死を起します。1~2週間しますと一度壊死を起した場所が再生を開始します。その様な折にもう一度同じ発癌物質を投与しますと白血病が短期間に起る事が知られています。又マウスラットの場合、肝臓の1部を切っても再びもとの大きさに再生します。肝臓の1部を切っても完全に肝臓が再生するまでの時間は多くの研究者によって、何時間目にDNA合成を開始し、その後細胞分裂が起るという事が明らかにされていま

す。この様な肝臓を再生肝と言いますが、再生のいろんな時期に肝臓癌の出来る薬物を投与してやりますと細胞周期のDNA合成を行うS期に投与した時に高率に肝臓癌が発生する様です。

人の胃癌発生の場合萎縮性胃炎、特に腸上皮化生（胃の細胞が腸の細胞に替る事で、分泌上皮から吸収上皮になります）を起した胃の粘膜細胞は腸の細胞と同様、胃の細胞よりも細胞が生れて死ぬまでの期間が短くなり、従って細胞分裂数も多くなります。更に悪い事にはこの場合無酸症を伴う場合が多いので胃内でニトロソアミン化合物が多く作られているのかも知れません。その結果発癌率が高くなるのでしょう。すなわち腸上皮化生を伴っている様な萎縮性胃炎の人の胃の中は、胃癌発生にとって、最良の場所なのかも知れません。

この様に考えてみますと新生及び再生をしている細胞が多い様な時に発癌処理を行うと細胞の癌化が多く起ると考えても良いのではないのでしょうか。

しかし不思議な事にこの様に癌化した細胞はすぐに発現しない様ですが、この機構は今のところ不明です。一つの可能性として、生体内の防御機構が働いていて、それらの細胞の生長が抑えられているが、年を取るにつれて、これらの防御機構が弱くなり、癌化した細胞の抑えがきかなくなり、ついにそれらの細胞が急激に増殖を開始し、癌化が起るのではないかと考えられます。すなわち細胞の変異と発現という2つの過程があるのかも知れません。しかし今のところこの点については良くわかっていません。

おわりに

今回は二級アミンと亜硝酸塩から胃癌を起す発癌物質が生じる事を述べました。特にサメを食べ、一夜漬けを同時に食べますとニトロソアミンの出来る可能性が高い様です。もしばらくしますと自然界から胃癌を発生させる物質の全貌がわかるかも知れません。一方最近ではいろんな物質の発癌性が問題にされながらも、未だその様な物質が野ばなしになっている状態です。発癌物質の研究と併せて、癌化から発生までの時期を短縮させる様な研究が行われますと、癌の研究ももう少し進む事でしょう。

（欄筆にあたり広大原医研広瀬文男教授の御指導、ご校閲を深謝いたします。）

文献

ニトロソアミンの出来方については未だ日本語の解説はありません。しかし

日本癌学会総会記事、第33回、昭和49年10月、仙台を読みますと遠藤教授の報告があります。

実験………胃癌一般

○医学のあゆみ、実験的消化器癌、vol 88、第13号、1974年

○村上忠重、杉村隆編：胃癌、バイオメジカルシリーズ、講談社サイエンティフィック、1974年