

会長講演

# 消化管における発癌の修飾因子と抑制因子

関西医科大学外科

山本 政勝

## MODIFIERS OF GASTROINTESTINAL CARCINOGENESIS

Masakatsu YAMAMOTO

Department of Surgery, Kansai Medical University

近年、同時性あるいは異時性に同一臓器内にあるいは異所性に生ずる重複癌や、同一家族間に頻発する癌について、その発生機構の解明が急務となってきた。この様な背景には共通の食習慣や環境因子が密接に関わり合って消化管における発癌を修飾しているであろうことが示唆される。一方近年発癌過程を抑制する物質が多数発見されるようになり注目を浴びつつある。今回は主として食道、胃、大腸などの消化管における発癌の修飾因子と抑制因子について教室での知見を中心に述べたが、消化管における発癌は摂取食品のみならず、水質、微量元素やビタミン量の如何によっても修飾されるので、この種の研究が切除後の新たな癌発生防止上からも急務である。

索引用語：修飾因子、抑制因子、食道癌、胃癌、大腸癌

### はじめに

近年高齢化がすすむと共に診断学も進歩発展したために、同時性あるいは異時性に同一臓器内にあるいは異所性に生ずる重複癌が発見される機会も多くなり、その発生機構の解明が急務となってきた。又同一家族間に癌が頻発することも時にみられる。この様な背景には共通の生活習慣や環境因子が密接に関わっているであろうことが示唆される。

一方発癌の過程は不活性な発癌物質が活性化されて標的細胞の成分と反応して細胞レベルでの癌化が成立する initiation の過程と、癌化した細胞が増殖して癌組織を形成する promotion の過程とから成ると考えられている。近年発癌過程を抑制する物質の研究開発が推進されてきた結果、多数の抑制物質が発見されるようになった。これらの抑制物質中には新しく化学合成された物質のほかに、生体成分や食品中に存在する物質中にも多数発見され、とくにビタミン A, C, E やセレンウムなどの各種微量元素などが動物のみならず人の発癌にも抑制効果を示すことが明らかにされ注目を浴びている。そこで今回はとくに消化管における発

癌の修飾因子と抑制因子に関する最近の知見について文献を参照しながら以下に教室の成績を紹介してみよう。

### 人の主要な発癌因子

Richard Doll and Richard Peto<sup>1)</sup>は極最近人の癌の原因を定量的に解析した膨大な論文を発表して注目されているが、それによると表1のように、人癌の原因

表1 癌死と密接な関係を有する環境因子

環境因子	全癌死中に占める%	
	平均値	評価許容範囲
タバコ	30	25 - 40
アルコール	3	2 - 4
食物	35	10 - 70
食品添加物	< 1	-5 - 2
ホルモン環境	7	1 - 13
職業的要因	4	2 - 8
環境汚染	2	< 1 - 5
工業生成物	< 1	< 1 - 2
医原性要因	1	0.5 - 3
地理的要因	3	2 - 4
感染	10?	1 - ?
不明の要因	?	?

(Doll, R. and Peto, R.: J. Natl. Cancer Inst.

66, 1196-1305, 1981)

※第24回日消外会総会

<1984年10月8日受理> 別刷請求先：山本 政勝

〒570 守口市文園町1 関西医科大学外科

の80%以上が環境由来の因子によるものと推定されており、その根拠として今日では肺癌の80%位は禁煙によって予防可能とされ、職業癌も環境を変えることで予防出来るとしている。一方口から肛門迄一本の管で構成されている消化管では、その発癌に最も密接に関係している環境因子は食事とタバコと考えられ、発癌防止につながる望ましい食事や chemoprevention 上の策はありうると考えられる。

一方環境発癌物質は化学物質、放射線、ウイルスと多様であるが、人の主要な発癌因子としては N-nitroso 化合物のような化学発癌物質<sup>2)3)</sup>が注目されている。その理由は人の生活環境中に実在するのみならず、人体内でも容易に生成される可能性があるためである。N-ニトロ化合物はニトロサミンと N-ニトロソアミドに大別され、前者は分析法も確立されているためにその分布もほぼ判明しているが、後者の適切な分析法はまだ確立されていない。人がニトロ化合物に暴露される経路には外因性と内因性の2つの経路があり、前者は環境中で生成されて存在しているものを食品・大気を通じて摂取する場合であってこれは量的には少ない。しかし後者は生体内とくに胃や腸内で窒素化合物と亜硝酸あるいは窒素酸素化物との反応によってニトロ化合物が生成されるもので、量的には外因性のその10~100倍にも達するものとされている。

#### 食道の発癌に対する修飾因子と抑制因子

世界中での食道癌の多発地帯は、フランス、スイス、南アフリカ、イラン、西インド諸島、チーリーや中国北部などが多発地帯とされている。中でもイランとソビエトの国境地帯にまたがるカスピ海東岸の大草原地帯に住むトルコ族<sup>4)</sup>と中国北部の河南省の中国人<sup>4)</sup>に多いとされている。すなわちトルコから中国に至る地帯は食道癌の多発地帯である。トルコ族の食道癌は男女両性に発生しており、しかも大部分は信心深い Moslem 教徒であるためアルコールは飲用せず専ら食習慣や環境因子がその主因と考えられている。すなわちあつい茶、オピウムの喫煙、強力な癌誘発作用のある薬味、飲料水中の radioactivity、土壌中や食物中に多量に含まれるニトロソアミンなどの癌原性物質への暴露といった因子のほかにビタミンC摂取量が低く、niacin, riboflavin, nicotinic acid も欠乏しているといった栄養障害も重要な因子とされている。

一方フランスにおける食道癌の主因はアルコール中毒<sup>5)</sup>で、喫煙がこれを促進しているものとされている。

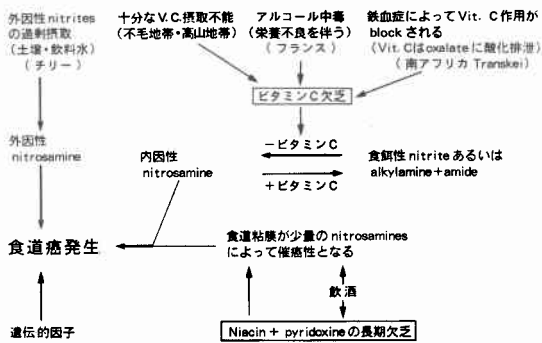
一般にこの国のアルコール中毒者は食餌摂取量も少ないためにビタミンや蛋白欠乏などの栄養障害に陥っているために、食道粘膜は少量の癌原性物質にも敏感に反応して食道癌を誘発しやすい状態にある。又食道癌患者が多発している南アフリカの transkei 地帯では、この地方特有の liquid を鉄のたるの中で醸造するので重篤な鉄血症と壊血病の症状が出現してくる。ビタミンCは鉄血症患者では oxalate へと酸化されるために代謝には利用されずに排泄されてしまうために、適当量のビタミンCを摂取しても壊血病がおこってくる。ビタミンCは後述のように胃の酸性 medium 中でのアミンからの nitrosamines 形成を阻止して発癌抑制作用のあることが立証されている。

北部チーリーも食道癌の多発地帯であるが、この地域では、土壌や飲料水中の nitrite 含有量が高いのみならずビタミンCの摂取も極めて不十分であるとされている。

一方中国の河南省も食道癌の多発地帯<sup>4)7)</sup>で、この地方独特の漬物の摂取量と食道癌発生率との間に相関性がみられることから、人体内で生成されるニトロ化合物が注目されてきた。又この地域では VA, リボフラビン, VC などのビタミン類、亜鉛やモリブデンなどの微量元素も不足している。まず硝酸塩、ニトロソアミノ酸の尿中排泄量を食道癌多発地域と低い地域とで比較した中国の国立癌研究所の陸士新博士の報告では、食道癌多発地帯では明らかに増量しているが、これらは VC の摂取によって癌の少ない地域と同程度にまで低下せしめることが可能であったとしている。このように河南省ではニトロ化合物への暴露量は高いが、これを VC 投与によって低下せしめることが可能である事が分かる。一方この地域の土壌はモリブデンが欠乏しているために土壌中や生育した野菜中の nitrate や nitrite 含有量も多いとされているが、その理由としてモリブデンは nitrate reductase の様な酵素に密接に関与するからだとされている。又喫煙者の唾液や胃液中にはニトロ化合物の生成を促す物質の存在が確認されているし、更に喫煙者では血中 VC 濃度も低くニトロ化合物の不活性化も不十分であることから、喫煙者ではこれらの両作用が相俟って上部消化管癌の発生を促進しているものと思われる。

さて世界各国の食道癌多発地帯における疫学的調査に基づいて食道癌の発生病因<sup>8)</sup>を推論したのが図1である。すなわち niacin や pyridoxine の長期欠乏の結果、少量の nitrosamine によって食道癌が発生しやすい

図1 疫学的にみた食道癌の発生病因



い状態になっているところに各種の要因に基づくVCの欠乏状態が加わり、さらに喫煙が発癌を一層増長しているものと思われる。

一方微量元素と発癌との関係も重要で、中でも正常の増殖には不可欠とされる亜鉛が欠乏すると発癌が増強されることが知られている。Fong ら<sup>9)</sup>は亜鉛欠乏ラットでは methyl benzylnitrosamine による食道癌の発生率は対照群に比べ高率で、誘発までの期間も短縮されるのみならず、腫瘍発生個数も有意に多く、同位元素で label した発癌剤も食道と肝に速やかにかつ多量に取込まれていたとしている。Inutsuka ら<sup>10)</sup>は消化器の進行癌患者では健常者に比べ血漿銅レベルは有意に上昇傾向を、血漿亜鉛レベルは有意に低下傾向を示すことから、銅/亜鉛比は高値となることを指摘している。一方 Lin ら<sup>11)</sup>は食道癌患者では血中および毛髪中の亜鉛濃度は低下傾向がみられたとしている。各消化器癌患者について血中及び組織中の亜鉛濃度を測定した教室の成績では、良性疾患にくらべ癌患者での血中亜鉛は有意に低くかつ胃癌では stage の進行につれて有意に低下する傾向がみられ、しかも癌巣での亜鉛は健常部のそれよりも高い傾向にあった。以上のように亜鉛欠乏は生体を発癌誘起性に傾けていると考えられ、これに対する対策は今後の課題であろう。

一方教室では各消化器癌患者の術前の血中 Vitamin A や E, RBP 濃度を健常者や良性疾患と比較してみた結果、癌患者では一般に低いのが就中胃癌や再発消化器癌では有意に低い傾向がみられた。

一方動物を VA 欠乏にすると肺、膀胱、大腸などの発癌が促進される事から、天然 VA の投与による発癌防止の試みがなされたが、毒性が強く実用に至っていない。最近では合成の VA である retinoids について研究がすすめられた結果、膀胱、乳腺、皮膚、肺、大腸<sup>12)</sup>

表2 NMBA 誘発食道癌に対するレチノイドの影響

	n	発癌率(%)	一匹あたりの発癌個数
対 照 食 群	20	95.0	2.45±1.39
レチノイド添加食群	33	63.6 <sup>a</sup>	1.27±1.35 <sup>b</sup>

Retinoic acid: 30mg/kg of CE-2

a P<0.02 versus control

b P<0.01 versus control

(Koreeda, K. et al.: Oncology in press)

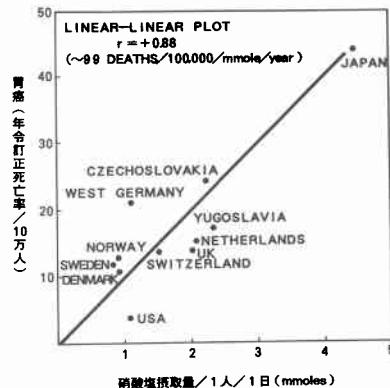
などの癌については抑制傾向のあることが判明したが食道についてははまだ報告がない。教室では実験的に誘発した食道癌についてこの点を検討したところ Tigason (Roto-9359) という retinoid では明らかに有意の発癌抑制効果を示した(表2)。retinoids は initiation の時期に主に作用するとされ、毒性を含めて今後の検討に期待致したい。

胃の発癌に対する修飾因子と抑制因子

Fine ら<sup>13)</sup>は図2の様に国別の胃癌発生頻度とその国の国民1日1人当たりの硝酸塩摂取量との間に相関関係があることを明らかにしている。この硝酸塩は野菜や飲料水に比較的多量に存在しており、主に口腔内や胃で亜硝酸に還元される。このようにして生成された亜硝酸と食品由来のアミド化合物とが酸性の胃内に共存すると、発癌性ニトロソアミドが生成される。しかもニトロソアミドの多くは経口投与で実験動物に胃癌を誘発することがすでに判明している。

本邦における胃癌発生と密接な関係にある食習慣をひろってみると塩干魚と漬物類の摂取、生野菜、果物の摂取不足、塩の過剰摂取などがあげられている。漬物物は多量の硝酸塩が含まれており、さらに発癌過

図 2



Fine ら (1982年)

程で亜硝酸が生成されるし、塩干魚にはジメチルアミン等の二級アミンやそのほか、亜硝酸と反応してニトロソ化合物を生成しうる窒素化合物が多量に存在している。例えば Weisburger ら<sup>14)</sup>によるとサンマのひらきの抽出液を亜硝酸と酸性条件下で反応させると、強力な突然変異物質が生成され、これを rat に長期間投与すると抽出液のみの投与群では胃における腫瘍発生率は0であるのに反して、抽出液と亜硝酸とを投与した群では扁平上皮癌や腺癌等計50%の発生率がみられた。しかしサンマ抽出液と亜硝酸を反応させる時に VC を添加すると、VC が亜硝酸を還元分解するためニトロソ化合物の生成は阻害されることが Raineri and Weisburger ら<sup>15)</sup>によって立証されている。

一方野菜や果物の摂取が不足すると胃癌発生の危険性が增大するのは、これらの食品を通じて VC の摂取が不足するためにニトロソ化合物の生成が阻害されなためといわれる。

事実米国での胃癌発生は過去50年間に激減したが、その主因は冷蔵庫の普及によって VC や VE に富む新鮮野菜や果物の摂取量が増大した以外に、冷蔵庫普及以前には食品貯蔵の目的で大量に使用されていた塩や亜硝酸の消費量が冷蔵庫の普及につれて著減したことによるとされている。一方調理した料理を室温に放置しておくとも nitrate が変化して多量の nitrite が生成されるが、冷蔵庫内に保存すると nitrite は生成されないことなども胃癌の発生減少に寄与しているものと思われる。

又塩には MNNG や 4NQO による実験胃癌の発生を促進する効果があることが Tatematsu ら<sup>16)</sup>によって明らかにされている。

一方 Colombia<sup>17)</sup>や英国の Worksoop 地方<sup>18)</sup>でも胃

癌が多いが、この地域では飲料水や土壌中の nitrate 濃度が高く、しかも冷蔵庫が普及していないために窒素含有量の高い作物から細菌によって nitrite が生成され、これらを摂取するために粘膜細胞が損傷されて萎縮性胃炎をおこして低酸状態となるために、nitrate reductase 活性のある細菌が胃内に増殖してきてこれらによって nitrate が nitrite へと変換されるために多量の N-nitroso 化合物が生成されるためとされている。又悪性貧血や慢性萎縮性胃炎などで無酸状態が持続する胃液中では nitrite 濃度も高く、nitrate reductase 能を有する細菌含有量も多く、しかもこれら悪性貧血患者の胃液中から培養した細菌には in vitro の実験で nitrosamine 生成能がみられることが Ruddell<sup>19)</sup>によって立証されている。さらにこの証拠として無菌動物では MNNG による消化器腫瘍の発生状況は健常動物のそれに比べて明らかに低いことが Sumi ら<sup>20)</sup>によって立証されている。

さて米国の胃癌発生を疫学的に解析してみると、減少しているのは intestinal type の胃癌で scirrhouous 型の胃癌は減少していない。しかも全世界中の胃癌多発

表3 胃癌の肉眼的分類別にみた粗生存率(累積法)

癌型の肉眼的分類	1975年~1979年			1980年~1984年	
	頻度(%)	3生率	5生率	頻度(%)	3生率
0型	12.8	87.5	87.5	19.0	88.3
1型	7.5	76.7	76.7	4.4	69.6
2型	14.0	63.6	60.2	14.4	55.7
3型	52.6	35.3	29.7	47.5	41.0
4型	12.6	12.5	0	13.1	13.6
5型	0.5	0	0	1.6	0
総数	405			360	

関西医大外科 (1984.6)

表4 MNNG誘発胃癌に対する Arginine 添加食の影響

飼料	腺癌発生率 (%)	腺癌発生個数/有効匹数
20% casein	57.1	0.57
15% casein + 5% arginine	23.5*	0.47

a P<0.05 versus 20% casein diet

(Nakano, S.: J. Kansai Med. Univ., 26: 140-169, 1974)

DMBA 誘発乳癌に対する Arginine 添加食の影響

飼料	癌発生率 (%)	腫瘍発生迄の期間 (日)
20% casein	95	52.5±9.34
15% casein + 5% arginine	57.9*	69.0±5.32 <sup>b</sup>

a P<0.01 versus 20% casein diet

b P<0.01 versus 20% casein diet

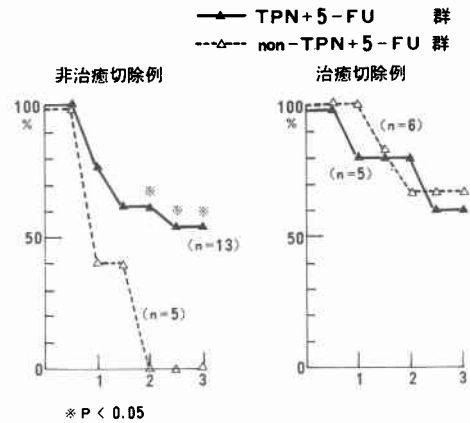
(Hatano, T.: J. Kansai Med. Univ., 26: 428-463, 1974)

地帯で検討した結果では、intestinal type の胃癌<sup>21)</sup>は生活水準や衛生環境、特殊な食生活、食道の発癌などと深くかかわりあっているといわれる。教室における過去5年間の scirrhus の発生率は表3の4型の様に10年前のそれと大差はみられないし、更に予後も悪く、この様な修飾因子の解明は急務であろう。

教室では食餌中の蛋白濃度がMNNG誘発胃癌<sup>22)</sup>の様に影響しているかを検討した結果、蛋白濃度が増すにつれて発癌率が上昇すること<sup>23)</sup>を明らかにした。そこで次に投与蛋白の質を変えることによって発癌抑制を図ることが可能か否かを検討するためアルギニン添加食と同濃度の casein 食とで MNNG 誘発胃癌の発生率を調べた結果、アルギニン添加によって発癌が有意に抑えられることが判明、その機構として尿素回路を介して核酸の合成系が抑制されることを立証しえた(表4)。同様の傾向はDMBA乳癌でもみられた。

一方教室では胃癌患者の栄養状態と細胞性免疫能との関連性<sup>22)</sup>を追求してきた結果、stage III, IV といった進行胃癌では両者共に低下傾向がみられることから、手術の際に TPN を併用して栄養改善を図ると細胞性免疫能は改善せられ、同時に併用する化学療法<sup>24)</sup>の副作用も減少し、さらに図3のように非治癒切除例での3生率も TPN 群で有意に好成績を示していた。そこで TPN の際のアミノ酸組成に工夫を加えることによって腫瘍の増殖抑制を同時に図ることが出来はしまいかとの構想の下に目下前述のアルギニンインバランスの臨床応用を目指して胃癌患者について検討中であるが、目下のところ本法によって細胞性免疫能のす

図3 3年生存率



(Yamada, N. et. al.: Br. J. Surg., 70: 267-274, 1983)

やかな改善が得られることが判明している。

一方胃癌患者の癌組織内の脂酸構成を精査したところ健常部との間に大差はなかったがレシチンの脂肪分子内分布を調べた結果、胃癌組織ではレシチン代謝に乱れがあることを見出したが<sup>24)</sup>、これがレシチン代謝上のいかなる系の変化に由来するのか、又発癌や転移形成との関連性等今後細胞膜との関連において追求されねばなるまい。

さて近年発癌と細胞膜の脂質過酸化反応とのかかわり合いが重視されている。一方 Se は哺乳動物の必須微量元素で、gultathione peroxidase の活性化を介しての脂質過酸化反応の防止には VE とともに不可欠の

表5 各種消化器癌患者の術前血中セレンウム値ならびに組織内セレンウム濃度

	n	血中セレンウム濃度 (μg/dl)	組織内セレンウム濃度 (μg/g wet tissue)	
			周辺健常部組織	癌 巣
健 常 者	10	12.8±1.0		
食 道 癌	5	9.3±1.4*		
胃癌 Stage 1	7	13.4±2.3	0.219±0.06	0.179±0.065
Stage 2	13	10.0±2.6 <sup>b,c</sup>	0.185±0.069	0.230±0.050
Stage 3	7	9.8±1.8 <sup>a,c</sup>	0.173±0.049	0.211±0.012
Stage 4	18	10.2±2.4 <sup>b,c</sup>	0.155±0.06	0.212±0.064 <sup>d</sup>
大腸直腸癌	22	8.8±2.9*	0.176±0.055	0.224±0.058*

- a. 健常者との有意差 P < 0.001
- b. 健常者との有意差 P < 0.01
- c. 胃癌 Stage 1との有意差 P < 0.01
- d. 健常組織と癌巣間の有意差 P < 0.05
- e. 健常組織と癌巣間の有意差 P < 0.01

物質である。土壌や飲料水中の Se 含有量が高い地域では消化器癌や泌尿器系の癌による死亡率は有意に低いことが判明している。さらに Shamberger ら<sup>25)</sup>は消化器癌患者の血中 Se 値は乳癌、肺癌、子宮癌や健常者にくらべて有意に低いことも明らかにしている。次の表 5 は各消化器癌の血中ならびに癌部と非癌部での組織内 Se 濃度を測定した教室の成績であるが、血中では stage の進行につれて低下傾向が著明であるが、癌部では健常粘膜部に比べ高い傾向がみられる。

又実験発癌の際に飲料水に Se を添加することによって皮膚、肝、乳腺<sup>28)</sup>および大腸など<sup>26)</sup>の癌発生が有意に抑制されるとの報告がみられるが、教室ではこれらの実験の様に Se の飲料水添加実験は不適正であることを立証したので Se 添加合成飼料を作成の上 MNNG 誘発胃癌について検討したところ、Se 添加によって発癌が有意に抑制されることが判明し(表 6)、VE とともに Se の発癌防止能は注目に値すると思われた。

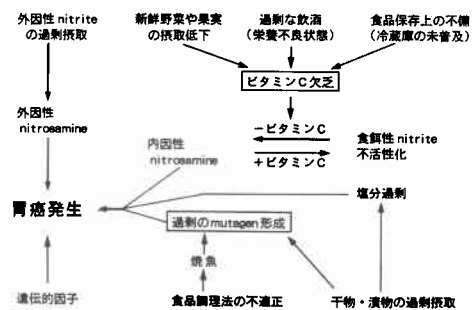
さて癌原性物質の N-nitroso 化合物の生成抑制のためにはアスコルビン酸と  $\alpha$ -tocopherol すなわち VC と VE との同時投与が液相ならびに脂相の両相に反応するので合目的<sup>27)</sup>とされているが、さらに新鮮野菜中に含有されている各種の blocking agent や Se の投与なども有用と思われ、今後一考を要するものと思われる。

次の図 4 は以上の諸事実から胃癌の発生病因をまとめてみたものである。

大腸の発癌に対する修飾因子と抑制因子

大腸の発癌は脂質含量の高い肉消費者で線維成分の摂取が少ないものに risk が高いとされている。脂質に富む肉食よりも線維成分の多い菜食の方が、腸内容の腸内停滞時間も短い上に腸内細菌叢との接触期間も短くなるために癌原性物質の生成は抑制される。しかも多量の脂質を摂取すると糞便中の胆汁酸濃度が上昇

図 4 疫学的にみた胃癌の発生病因



し、さらにこれらの胆汁酸に clostridia などの腸内細菌<sup>29)30)</sup>が作用して 3-oxo-4.6-cholandienoic acid のような癌原性物質の生成<sup>31)</sup>が促進されることが知られている。

まず Hill<sup>32)</sup>, Crowther<sup>33)</sup>, Cummings ら<sup>34)</sup>の報告のようにひとでは食餌中の脂質含有量が増すにつれて便中の胆汁酸量も増加してくる傾向がみられるが、この際投与蛋白量との間には相関性はないとされている。又米国で脂質含量の高い肉食者と菜食者との間で便中に排泄される胆汁酸を調べた Reddy ら<sup>35)</sup>の成績では、肉食者では総胆汁酸の排泄量が多いのみならず、deoxycholic acid や lithocholic acid などの二次胆汁酸の排泄量も有意に多いことが注目される。

事実 Hill ら<sup>36)</sup>や Crowther ら<sup>37)</sup>が報告しているように、各国における大腸癌の発生率と糞便中の各胆汁酸濃度との関係は、大腸癌多発地域では胆汁酸総量のみならず、co-carcinogen として作用する 2 次胆汁酸の濃度も高いことが指摘されている。

次に実際に大腸癌患者の糞便中の steroids を測定した Reddy ら<sup>38)</sup>の成績によると、癌患者では中性 steroid のみならず酸性 steroid 画分中でもとくに 2 次胆汁酸の含有量が高く、これらによって発癌が促進されているものと思われると述べている。

表 6 MNNG 誘発胃癌に及ぼすセレンウムの影響

	n	悪性腫瘍				良性腫瘍	
		癌		肉腫		発生率 (%)	腫瘍発生個数/ラット
		発生率 (%)	癌発生個数/ラット	発生率 (%)	肉腫発生個数/ラット		
セレンウム欠乏食 (0.1ppm)	52	67.3*	1.34±0.59	1.9	1.0	13.5	1.14±0.38
セレンウム添加食 (4ppm)	49	46.9	1.09±0.29	2.0	1.0	4.1	1.0 ± 0

a P<0.05

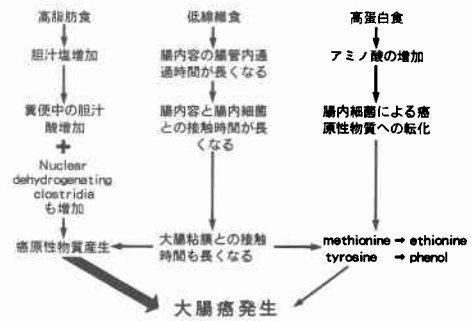
(Kobayashi, M. et al. : Cancer Res., in press)

次に胆汁酸を分解して癌原性物質類似の precursor を生成する能力をもつ nuclear dehydrogenating clostridia の保有率を調べた Hill ら<sup>39)</sup>の成績によれば大腸癌患者やスコットランドなどの大腸癌多発地域の住民は本邦のそれに比べ著しく高率である。

さて糞便中の胆汁酸濃度はいかに高くても胆汁酸のみでは発癌には至らない。そこで Reddy ら<sup>40)41)</sup>は MNNG の直腸内注入による大腸発癌の際に一次胆汁酸である cholic acid や chenoxcholic acid あるいは 2 次胆汁酸である deoxycholic acid や lithocholic acid を投与した際の発癌率が無菌動物群と健常動物群とでどの様に異なるかを検討しているが、その成績によると両群共 lithocholic acid によって発癌が著しく促進されている。一次胆汁酸投与でも同様の傾向がみられるが、これは一次胆汁酸が腸内細菌によって二次胆汁酸へと変換されて発癌を促進するものと考えられているためとされている<sup>79)</sup>。図 5 は以上の諸関係をまとめたものである。胆汁酸自身には今日までのところ突然変異原性は証明されていないが、突然変異作用を促進する co-mutagenic activity<sup>42)</sup>があるものとされ、とくに lithocholic acid にこの作用が認められている。このほか胆汁酸には細胞増殖促進作用や、DNA の single strand breaker<sup>43)</sup>作用があることも立証されており、これらの作用が相俟って大腸発癌を修飾しているものと思われる。

一方腸内における細菌叢の pattern は食餌の種類によっても変わるものとされ、Goldin ら<sup>44)</sup>の rat を用いた実験結果では、穀類食に比べて 70% beef 食では糞便中の  $\beta$ -glucuronidase, nitroreductase, azoreductase のような細菌酵素の活性が有意に上昇することが明らかにされている。又 450g の肉食と肉を含まない食事をとらせた volunteer での実験成績では、肉食は腸内細菌の  $\beta$ -glucuronidase 活性を有意に上昇せしめることも判明している。 $\beta$ -glucuronidase は glucuronide 抱

図 5 疫学的にみた大腸癌の発生病因



合をしている carcinogen に作用して active carcinogen へと変換するのに必要な酵素とされているので、教室の高田ら<sup>45)</sup>はもしこの酵素活性を阻害することが出来れば発癌物質は抱合されたまま糞便中に排泄されてしまうので発癌は抑制されるであろうと考え、まず種々の  $\beta$ -G 阻害物質について検討したところ C-GAL がその目的に最も合っていることが判明した。そこで C-GAL を含有する固型飼料を rat に投与したところ腸内細菌叢の  $\beta$ -G 活性が有意に抑制されることが判明した。そこで Azoxymethane による rat の大腸発癌に際して、C-GAL を 0.1% の割合で飼料に添加の上検討を行ったところ、表 7 に示した様に一匹当たりの発癌個数は全経過投与群と前半投与群とにおいて対照群に比べ有意に減少しており、今後このような観点からの approach も大腸発癌抑制上の有望な策の一つになりうると思われた。

一方欧米では大腸癌の発生と coronary heart disease の発生とが平行しているし、大腸癌患者の糞便中の cholesterol 濃度も高いことから大腸発癌への食餌性コレステロールの関与も無視出来ない。そこで教室の平松ら<sup>46)</sup>は AOM 誘発大腸癌の発生に対する 1% コレステロール添加食の影響を検討したところ、表 8 の様にコレステロール添加食群では発癌個数も転移形成

表 7 AOM 誘発大腸癌に及ぼす  $\beta$ -Gase 阻害剤の影響

対 照 食	実験食投与期間	一匹あたりの発癌個数		
		大腸右半	大腸左半	total
$\beta$ -Gase 阻害剤含有食	全 経 過	4.8±3.5	5.1±3.7	9.9±6.3
$\beta$ -Gase 阻害剤含有食	AOM 最終投与後 2 週間目迄	1.0±1.3 <sup>b</sup>	5.5±4.2	6.4±4.5 <sup>a</sup>
$\beta$ -Gase 阻害剤含有食	AOM 最終投与後より屠殺迄	0.8±1.1 <sup>b</sup>	2.2±3.6 <sup>c</sup>	3.1±4.0 <sup>b</sup>
		4.5±4.3	6.6±5.3	11.1±7.9

a P < 0.05  
 b P < 0.001  
 c P < 0.02

(Takada, H. et al. : Cancer Res., 42 : 331, 1982)

表8 AOM 誘発大腸癌に対する Cholesterol 添加食の影響

15週目屠殺群			
	癌発生率 (%)	発生個数/rat	転移陽性率 (%)
1% Cholesterol 添加食	63	1.3±1.4 <sup>a</sup>	16
対 照 群	54	0.7±0.9	8
a P < 0.05			
20週目屠殺群			
	癌発生率 (%)	発生個数/rat	転移陽性率 (%)
1% Cholesterol 添加食	100	8.2±5.9 <sup>a</sup>	45 <sup>a</sup>
対 照 群	97	5.6±4.5	23
a P < 0.05 (Hiramatsu, Y. et al. : Carcinogenesis, 4 : 553—558, 1983)			

表9 AOM 誘発大腸癌に及ぼす飽和脂肪食と不飽和脂肪食との差異

	癌発生率 (%)	癌発生個数/担癌ラット
不飽和脂肪飼料 (5%リノール酸添加食)	100 <sup>a</sup>	2.68±1.60 <sup>b</sup>
飽和脂肪飼料 (4.7%ステアリン酸+0.3%リノール酸添加食)	76	1.79±1.59
a P < 0.025 (Sakaguchi, M. et al. : Cancer Res., 44 : 1472—1477, 1984)		
b P < 0.05		

も促進されており、しかも中分化型腺癌の占める頻度も対照群よりは高かった。又糞便中の胆汁酸排泄量は実験群では対照群の2~3倍に増量する傾向がみられ、さらに分画ではリトコール酸の増加が著明で、糞便中のコレステロールは20倍、コプラスタノールは7倍に増量しておりこれらが相俟って発癌を促進しているものと思われた。なお最近の報告<sup>47)</sup>によれば大腸菌の存在下にコレステロールとDNAとをincubateすると突然変異原性あるいは発癌性のある中間代謝産物が生成されるものとされている。以上の諸報告から明らかのように大腸発癌の修飾には腸内細菌の関与が大きいことが示唆される。Reddyら<sup>48)</sup>によれば無菌動物ではDMABによる誘発大腸腺癌の発生は0であるのに対して、健常動物では投与脂質の濃度により多少の差はみられるものの腺癌の発生がみられる。そこでGoldinら<sup>49)</sup>はDMHによる大腸癌の誘発の際にテトラサイクリンやエリスロマイシンなどの抗生物質が発癌を修飾するかどうかを検討した成績では、これらの抗生剤は発癌を有意に減少せしめることが判明しており、大変示唆に富む報告と思われる。

一方多価不飽和脂肪酸含有量の多い食餌は大腸発癌を促進するとの報告もみられるが、これはいずれも天然油脂を用いた実験という難点がある。そこで教室の坂口ら<sup>50)</sup>は表9の様に純リノール酸やステアリン酸を無脂肪の半合成飼料に5%の割りで添加した飼料を用いて

AOMによるratの誘発大腸癌の様相を検討した結果、不飽和脂肪酸添加食群では発癌率も発癌個数も促進されるのみならず、低分化型癌の占める率も高いことを立証した。又この実験で癌組織中の脂肪酸分析を行った結果から不飽和脂肪酸添加食群は癌組織中のneutral lipid中のアラキドン酸含有量を増量せしめることが明らかになったが、このことが発癌の促進に大いに関係しているらしい。

以上の様に高脂肪・高蛋白食者では大腸発癌が促進されるが、肉食者では大腸癌やそのほかの癌が少ないことから、肉食者の常食中に含まれている蛋白分解酵素阻害物質が注目され検討の結果、protease inhibitorには発癌抑制作用のあることが判明した。とくに動物のDMH誘発大腸癌が1, 2のprotease inhibitorで抑制されることが山本らによって既に判明しているが、教室の福井、中村ら<sup>51)</sup>は高脂質摂取と関連性のあるDMBAによる誘発乳癌で検討した結果天然のものから抽出したinhibitorでも合成のprotease inhibitorでも共に発癌抑制作用のあることを立証しえたので、将来このような物質を含む食餌の解析もchemoprevention上重要であろう。

一方Newberne<sup>52)</sup>はDMH誘発大腸癌に対する合成ビタミンAである13-cis retinoic acidの発癌抑制効果を報告している。

又ひとの腸管内細菌によっても糞便中にnitroso化



合物が形成されることが報告されているが、このような突然変異原性物質を減少せしめるためには4g/日のビタミンC投与かあるいは400mg/日のビタミンEの投与が有効であることを立証した Zedeck ら<sup>59)</sup>の報告がみられ、chemoprevention 上一考を要する問題点であろう。

以上消化管の癌は食生活に関連した環境諸因子によって種々と修飾されるもので、防止対策やchemopreventionに関する今後の研究が切除後の新たな癌発生防止のためにも急務であろうと思われる。

#### 文 献

- 1) Doll R, Peto R: The cause of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66 : 1191—1308, 1981
- 2) Fine DH: Exposure assesment to preformed environmental N-nitroso compounds from the point of view of our own studies. *Oncology* 37, : 199—202, 1980
- 3) Tannenbaum SR: A model for estimation of human exposure to endogenous N-nitrosodimethylamine. *Oncology* 37 : 232—235, 1980
- 4) Miller RW: Cancer epidemics in the people's Republic of China. *J Natl Cancer Inst* 60 : 1195—1203, 1978
- 5) Tuyns AJ: Epidemiology of alcohol and cancer. *Cancer Res* 39 : 2840—2843, 1979
- 6) Mahboubi E, Kmet J, Cook PJ et al: Oesophageal cancer study in caspian littoral of iran: The caspian center registry. *Br J Cancer* 28 : 197—214, 1973
- 7) Cheng SJ, Sala M, Li MH et al: Esophageal cancer in Linxian county, China: A possible etiology and mechanism (initiation and promotion). In: *Carcinogenesis*, vol. 7, edited by Hecker E, Fusenig NE, Kunz W et al, New York Raven press, 1982, p167—174
- 8) Duts W: Cancer epidemiology—The geographic contrast. In: *Gastrointestinal and hepatobiliary cancer*, edited by Hodgson HJF, Bloom SR London Chapman and Hall, 1983, p137—154
- 9) Fong LYY, Sivak A, Newberne PM: Zinc deficiency and methylbenzyl nitrosamine-induced esophageal cancer in rats. *J Natl Cancer Inst* 61 : 145—150, 1978
- 10) Inutsuka S, Araki S: Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. *Cancer* 42 : 626—631, 1978
- 11) Lin HJ, Chan WC, Fong YY and Newberne PM: Zinc levels in serum, hair and tumors from patients with esophageal cancer. *Nutr Rep Int* 15 : 635—643, 1977
- 12) Newberne PM, Suphakarn V: Preventive role of vitamine A in colon carcinogenesis in rats. *Cancer* 40 : 2553—2556, 1977
- 13) Fine DH, Challis BC, hartman P et al: Endogenous synthesis of volatile nitrosamines: Model calculations and risk assessment. *IARC Sci Publ* 41 : 379—396, 1982
- 14) Weisburger JH, Marquardt H, Hirota N et al: Induction of cancer of the glandular stomach in rats by an extract of nitrite-treated fish. *J Natl Cancer Inst* 64 : 163—167, 1980
- 15) Raineri R, Weisburger JH: Reduction of gastric carcinogens with ascorbic acid. *Ann NY Acad Sci* 258 : 181—189, 1975
- 16) Tatematsu M, Takahashi M, Fukushima S et al: Effects in rats of sodium chloride on experimental gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine or 4-Nitroquinoline-1-oxide. *J Natl Cancer Inst* 55 : 101—106, 1975
- 17) Cuello C, Correa P, Haenszel W et al: Gastric cancer in colombia. I. Cancer risk and suspect environmental agents. *J Natl Cancer Inst* 57 : 1015—1020, 1976
- 18) Hill MJ, Jowksworth GM, Tattersall G: Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. *Br J Cancer* 28 : 562—567, 1973
- 19) Ruddell WSJ: Pathogenesis of gastric cancer in pernicious anaemia. *Lancet* 2 : 521—523, 1978
- 20) Sumi Y, Miyakawa M: Gastrointestinal carcinogenesis in germfree rats given N-metyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in drinking water. *Cancer Res* 39, 2733—2736, 1979
- 21) Gori GB: Dietary and nutritional implications in the multitactorial etiology of certain prevalent human cancers. *Cancer* 43 : 2151—2161, 1979
- 22) Yamada N, Koyama H, Hioki K et al: Effect of postoperative total parenteral nutrition (TPN) as an adjunct to gastrectomy for advanced gastric carcinoma. *Br J Surg* 70 : 267—274, 1983
- 23) Shishido K: Influence of dietary protein on gastric tumorigenesis by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in rats. part 1. Influence of various proportion of casein diets on gastric tumorigenesis. *J Kansai Med Univ* 26(Supplement) : 1—13, 1974

- 24) 中野厚夫：人胃癌磷脂質に関する生化学的研究特に Lecithin の脂肪酸分子内分布について。関医大誌 30 : 317—327, 1978
- 25) Shamberger RJ, Rukovena E, Longfield AK et al : Antioxidants and cancer. I. Selenium in the blood of normals and cancer patients J Natl Cancer Inst 50 : 863—870, 1973
- 26) Jacobs MM, Jansson B, Griffin AC : Inhibitory effects of selenium on 1,2-dimethylhydrazine and methylazoxymethanol acetate induction of colon tumors. Cancer Lett 2 : 133—137, 1977
- 27) Newmark HL, Mergens WJ : Blocking nitrosamine formation using ascorbic acid and  $\alpha$  tocopherol (ed Bruce WR, Correa P, Lipikn M et al. Cold spring harbor Laboratory, 1981
- 28) Banner WP, Tan OH, Zedeck MS : Selenium and the acute effects of the carcinogens, 2-acethylaminofluorene and methylazoxymethanol acetate. Cancer Res 42 : 2985—2989, 1982
- 29) Hill MJ : The role of colon anaerobes in the metabolism of bile acids and steroids, and its relation to colon cancer. Cancer 36 : 2387—2400, 1975
- 30) Murray WR, Blackwood A, Calman KC : Faecal bile acids and clostridia in the aetiology of colorectal cancer. Br J Surg 66 : 364, 1979
- 31) Thompson MH, Hill MJ : Host factors in human carcinogenesis (ed. W. Davis), IARC Sci Publ 1982
- 32) Hill MJ : The effect of some factors on the faecal concentration of acid steroids, neutral steroids and urobilins. J Pathol 104 : 239—245, 1971
- 33) Crowther JS, Drasar BS, Goddard P : The effect of a chemically defined diet on the faecal flora and faecal steroid concentration. Gut 14 : 790—793, 1973
- 34) Cummings JH, Wiggins HS, Jenkins DJA et al : Influence of diets high and low in animal fat on bowel habit, gastrointestinal transit time, fecal microflora, bile acids and fat excretion. J Clin Invest 61 : 953—963, 1978
- 35) Reddy BS : Bile salts and other constituents of the colon as tumor promoters. In : Gastrointestinal cancer : Endogenous factors, edited by Bruce WR, Correa P Lipikn M et al. USA Cold Spring Harbor Laboratory, 1981, p345—361
- 36) Hill MJ, Drasar BS, Aries VC : Bacteria and aetiology of cancer of large bowel. Lancet 1 : 95—100, 1971
- 37) Crowther JS, Drasar BS, Hill MJ et al : Faecal steroids and bacteria and large bowel cancer in Hong Kong by socioeconomic groups. Br J Cancer 34 : 191—198, 1976
- 38) Reddy BS : Nutrition and colon cancer. In : Adv. Nutritional Res., 2 : 199, edited by Draper HH Plenum Press, New York, 1979, p199
- 39) Hill MJ, Drasar BS, Williams RE, et al : Faecal bile-acids and clostridia in patients with cancer of the large bowel. Lancet 1 : 535—539, 1975
- 40) Reddy BS, Watanabe K, Weisburger JH : Promoting effect of bile acids in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. Cancer Res 37 : 3238—3242, 1977
- 41) Reddy BS, Watanabe K : Effect of cholesterol metabolites and promoting effects of lithocholic acid in colon carcinogenesis in germ-free and conventional F344 rats. Cancer Res 39 : 1521—1524, 1979
- 42) Silverman SJ, Andrews AW : Bile acids : Comutagenic activity in the Salmonella-mammalian-microsome mutagenicity test : Brief communication. J Natl Cancer Inst 59 : 1557—1559, 1977
- 43) Kulkarni MS, Heidepriem PM, Yielding KL : Production by lithocholic acid of DNA strand breaks in L1210 cells. Cancer Res 40 : 2666—2669, 1980
- 44) Goldin BR, Gorbach SL : The relationship between diet and rat fecal bacterial enzymes implicated in colon cancer. J Natl Cancer Inst 57 : 371—375, 1976
- 45) Takada H, Hirooka T, Hiramatsu Y et al : Effect of  $\beta$ -glucuronidase inhibitor on azoxymethane-induced colonic carcinogenesis in rats. Cancer Res 42 : 331—334, 1982
- 46) Hiramatsu Y, Takada H, Yamamura M et al : Effect of dietary cholesterol on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. Carcinogenesis 4 : 553—558, 1983
- 47) Zachariah PK, Slaga TJ, Berry DL et al : The ability of enteric bacteria to catalyze the covalent binding of bile acids and cholesterol to DNA and their inability to metabolize benzo(a)pyrene to a binding product and to known metabolites. Cancer Lett 3 : 99—105, 1977
- 48) Reddy BS, Ohmori T : Effect of intestinal microflora and dietary fat on 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl-induced colon carcinogenesis in F344 rats. Cancer Res 41 : 1363—1367, 1981
- 49) Goldin BR, Gorbach SL : Effect of antibiotics on incidence of rat intestinal tumors induced by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride. J Natl

- Cancer Inst 67 : 877—880, 1981
- 50) Sakaguchi M, Hiramatsu Y, Takada H et al : Effect of dietary unsaturated and saturated fats on Azoxymethan-induced colon carcinogenesis in rats. Cancer Res 44 : 1472—1477, 1984
- 51) Yamamura M, Nakamura N, Fukui Y et al : Inhibition of 7,12-dimethylbenz ( $\alpha$ ) anthracene induced mammary tumorigenesis in rats by a synthetic protease inhibitor, N,N-dimethylamino {p-(p'-guanidinobenzoyloxy)-benzil-carbonyloxy glycolate. Gann 69 : 749—752, 1978
- 52) Newberne PM, Suphkarn V : Preventive role of vitamin A in colon carcinogenesis in rats. Cancer 40 : 2553—2556, 1977
- 53) Newmark H, Mergens WJ :  $\alpha$ -Tocopherol (Vitamin E) and its relationship to tumor induction and development. In: Inhibition of tumor induction and development, edited by Zedek MS Lipkin M New York Plenum Press, 1981, p127—168
-