

# 琉球大学学術リポジトリ

[依頼総説] がんの予防は可能か？～元気で長生きするために

メタデータ	言語: ja 出版者: 琉球医学会 公開日: 2011-03-08 キーワード (Ja): キーワード (En): cancer chemoprevention, colon cancer, aberrant crypt foci, caloric restriction, SIRT6 作成者: 富田, 真理子, Tomita, Mariko メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016230">http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016230</a>

## がんの予防は可能か？～元気で長生きするために

富田 真理子

琉球大学医学部 腫瘍病理学分野

### Can we prevent cancer? ~ for our healthy, long longevity

Mariko Tomita

Department of Pathology and Oncology, Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

#### ABSTRACT

Cancer is the most common cause of death in Japan. Although cancer treatments by surgery, chemotherapy or radiation have been developed, the importance of cancer prevention is more and more increasing in recent years. Since the term "cancer chemoprevention" was coined in 1970's, many studies in this area have been performed extensively. Among the causal factors of cancer, diet is proved as a risk factor for about 30% of this disease. Therefore, chemoprevention by dietary factors is an important issue for cancer prevention. Here, our recent studies in chemoprevention of colon cancer and our future plans are presented. *Ryukyu Med. J., 29(1,2)11~14, 2010*

Key words: cancer chemoprevention, colon cancer, aberrant crypt foci, caloric restriction and SIRT6s

#### はじめに

厚生労働省人口動態調査資料によると、悪性新生物、すなわちがんは1981年以降、日本人の死因の第一位を占めている。その割合は一貫して上昇を続け、全死亡者に占める割合は30%にもなっている。つまり、日本人のおよそ3人に1人ががんで死亡したことになる。がんは老化とともに発生してくる病気であり、がんになるリスクは、40歳以降80歳まで5年ごとに約2倍ずつ高くなるといわれている。このことから、健康長寿社会を作るには、がんへの対策が必要不可欠であることは言うまでもない。がん対策は、大きく分けてがん治療 (cancer treatment) とがん予防 (cancer prevention) の2つがある。がん治療は既に顕在化したがんに対して、外科手術、抗がん剤や放射線によって治療を行うことである。一方、がん予防は3つに分類され、そのうち1次予防は発がんおよび再発の要因を明らかにしてがんが発症や再発する前に防ぐことを目的としている。近年、分子標的薬などの開発によってがん治療は大きく進展した。しかしながら、医療費の抑制が叫ばれている現在では、

がんになる前に阻止するがん予防の重要性が増している。最近の研究では、がんの3分の2は予防できるといわれており、食生活など生活習慣を改善することで発がん過程を抑制できることが示されている。本稿では、がん予防に焦点をあて、がん予防研究の一つであるがん化学予防研究を概説し、我々が行っている大腸発がん動物モデルを用いたがん予防研究を紹介する。

#### 発がんのプロセス

がんは、ある日突然現れるものではない。正常細胞に多段階の遺伝子変異が生じ、それが長期間に蓄積されることで、通常の制御機構を逸脱した細胞増殖がおこることでがんが発生する。1971年に、Rbがん抑制遺伝子で有名なKnudsonは、少なくとも1個の遺伝子の両方のアリルにおける変異 (2ヒット) でがんが発生するという2ヒット説を提唱した。最近では、正常細胞ががん細胞に変異するには少なくとも4~7個の遺伝子に変異が起こる多段階の変異が必要であると推測されている。正常細胞ががんに進展するプロセスは、主に3つの段階に

分けられる (Fig. 1). 最初の段階は、イニシエーション (初期段階) とよばれ、1 個の正常細胞に、ある遺伝子変異が生じた突然変異細胞 (initiated cell) が出現する過程である。この遺伝子変異は、細胞の遺伝子構造を永続的に変化させる物質いわゆる発がん物質もしくはイニシエーターと呼ばれる物質によって引き起こされる。発がん物質には、多環式芳香族炭化水素 (コールタールなど)、抗がん剤としても使われるアルキル化剤、ある種の真菌が産生するアフラトキシン、芳香族アミン、ニトロソアミン、金属化合物などの化学発がん物質、紫外線、X線などの放射線、アスベストなどが知られている。また、ヒトT細胞白血病ウイルス、ヒトパピローマウイルス、Epstein-Barrウイルス、B型およびC型肝炎ウイルス、ヒトヘルペスウイルス 8 型などのウイルスもある種のがんを引き起こすことが知られている。第 2 番目の段階はプロモーション (促進段階) とよばれている。この段階は、突然変異細胞の増殖を刺激して自律的に増殖するがん細胞として顕在化するまでの期間である。突然変異細胞の増殖を刺激し促進する物質をプロモーターとよぶ。元来、プロモーターは単独では発がん性を持たず、イニシエーターの作用を促進する物質を指す。代表的なプロモーターにはホルボールエステルのTPAがある。これは、世界初の人工発がんモデルにおいてウサギの耳に塗布したコールタールに含まれていたことでも有名である。TPAはプロテインキナーゼCの下流のシグナル伝達経路を活性化させることで、がん遺伝子の一つであるras遺伝子産物を活性化する。このように、分子生物学の進展と共に、プロモーターの作用が複雑な細胞内シグナル伝達と遺伝子発現制御に関係していることが明らかとなっていった。第 3 番目の段階はプログレッション (進行段階) とよばれる。この段階では、自律的に増殖できるようになったがん細胞がさらに周囲の組織に浸潤し、新生血管を介して遠隔転移を起こす。このようなイニシエーション、プロモーション、プログレッションというがんの進展は、長期間にわたる遺伝子変異の蓄積の結果として起こり、これを「多段階発がん仮説」という。

## がんの予防

がん予防は 1 次予防、2 次予防、そして 3 次予防の 3 つに分けられる。1 次予防はがんにならないための予防である。ここでは、食生活や生活習慣の改善により発がんリスクを低下させ、がんにならないようにすることを目標とする。2 次予防はがん検診や人間ドックで早期発見・早期治療に努めることである。がんはその進展の程度によって予後が左右される。つまり、早く発見して早く治療を行うことが死亡率低下につながる。3 次予防は既にがん罹患した人などががんの危険因子を有する者に対して、がんの再発や転移を予防することである。臨床の現場では、既にがん罹患した人を対象とするため、

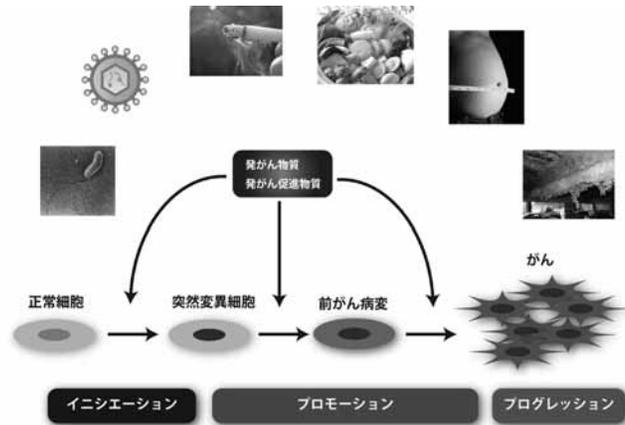


Fig. 1 発がんのプロセス。

2 次および 3 次予防が中心となる。しかしながら、今後は、さらに初期の段階、すなわち 1 次予防に傾注することにより結果的に医療費の抑制にも貢献すると考えられる。

がんの発生には食習慣が密接に関与しており、喫煙と並びがんの最大の原因となっている。1981年に出版されたDollとPetoによる「The cause of cancer」では、がんによる死亡の35%は食事が原因であろうと推測している<sup>1)</sup>。また、1997年の米国がん研究協会 (AICR) と世界がん研究基金 (WCRF) の報告書「食品・栄養とがん予防 (Food, Nutrition, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective)」によると「世界で毎年約1000万人のがん患者が発生し、そのうち、約3分の1は食生活に起因する。つまり、がんの30~40%は食生活を中心とした生活習慣の改善により予防が可能である」と結論づけている。この最新版である2007年の報告書では、がんのリスクに影響を及ぼす食品や生活習慣における要因が挙げられている<sup>2)</sup>。

食品や薬剤などに含まれる成分と発がんとの因果関係を調べてがん予防因子をみつけ出し、その有効成分を積極的に摂取することでがんを予防しようという試みが行われている。これは、がん化学予防と呼ばれここ数年めざましい進歩を見せている。がん化学予防 (cancer chemoprevention) とはがん化学療法 (cancer chemotherapy) に対する言葉で、1970年代にレチノイドにがん予防効果があることを報告したSporn博士による造語である。これまでに、がん化学予防の有効成分としてカロテン、ビタミンE、緑茶成分であるカテキン、大豆の成分であるイソフラボンなどが解析されてきた。しかしながら、それらのがん予防効果に関しては一定の結論には至っていない。現在のところ、効果が判明している最も有効な化学予防物質は、非ステロイド系抗炎症剤であるアスピリンで、大腸がんをはじめとする多くのがんの発生や再発予防の可能性が示されている。

## 大腸がん予防の研究

発がん研究において、様々ながん誘発化合物を用いた化学発がん動物モデルが広く使用されている。当教室では、これまでに5週齢の雄F344ラットに発がん剤である1, 2 dimethylhydrazine (DMH) もしくはazoxymethane (AOM) を投与して大腸がんを誘発するラット大腸発がんモデルを用いて、さまざまな薬草・食材およびその抽出物によるがん化学予防効果を検討してきた。この発がんモデルでは、発がん剤投与後約5週間で、メチレンブルー染色により大腸前がん病変 (Aberrant crypt foci; ACF) が検出される。ACFは1987年にBirdらによって、マウス大腸粘膜に出現してくる大腸前がん病変の異型腺管巣として提唱された病巣である<sup>3)</sup>。ACFは、拡張した陰窩開口部、肥厚した上皮輪郭、隣接する正常陰窩より大きな陰窩を特徴とする (Fig.2)。さらに、約20週間後からは大腸腫瘍が検出できるようになる。我々は、これまでに沖縄産薬草であるボタンボウフウ<sup>4)</sup>やモモタマナ<sup>5)</sup>が、AOMによって誘発されるラット大腸のACF形成を抑制することを明らかにした。これらの薬草には抗酸化能を有する成分が含まれており、ACF形成抑制には抗酸化作用によるフリーラジカルの消去が関与していると考えられるが結論は未だ出ていない。沖縄県が日本一の健康長寿県へ復活するためにも、今後の研究の発展が望まれる。

最後に、カロリー制限による大腸発がん予防の研究について紹介する。肥満が心疾患と糖尿病に関係することはよく知られているが、がんのリスク増加にも関連すると考えられている。肥満とがんのリスクとを関連付ける根拠は、肥満が代謝および内分泌に及ぼす影響や、これによって生じるペプチドおよびステロイドホルモンの産生の変化があると言われているが、いまだ明らかではない。1935年にMcCayらは、ラットの摂取カロリーを制

限すると寿命が延長することを明らかにした<sup>6)</sup>。その後、原生動物、ミジンコ、クモ、魚など様々な動物種でカロリー制限により寿命が1.4倍から1.9倍延長することが示された。しかし、霊長類ではカロリー制限で寿命が延長するかどうか結論は出ていないが、2009年のScience誌で報告されたアカゲザルの実験では、カロリー制限によって、がんを含めた老化関連疾患が減少することが示された<sup>7)</sup>。このことから、カロリー制限は、寿命延長作用のみならず、がんの予防にも関与していることが考えられた。そこで、我々は大腸前がん病変形成へのカロリー制限の影響を明らかにするため、ラット大腸発がんモデルを用いて検討した。5週齢の雄F344ラットにDMHを週1回、2週にわたって皮下注射し、通常の食餌もしくは通常の60%にカロリー制限した食餌を投与した。DMH非投与ラットでも同様の食餌制限を行った。初回のDMH投与から4週間後に解剖し、大腸におけるACFの出現数をメチレンブルー染色で解析した。さらに、大腸粘膜における長寿関連遺伝子であるSIRT遺伝子群の発現をリアルタイムRT-PCRにて検討した。その結果、カロリー制限を行った群では、DMHにより誘発されるラット一匹当たりのACFの数が有意に減少していた。また、4個以上の異常腺管からなるACFの個数では、カロリー制限による影響がより強く認められた。さらに、カロリー制限により大腸粘膜でのSIRT1~7の発現が有意に増強していた (未発表データ)。これまでに、SIRT1は家族性大腸腺腫症モデルマウスであるAPC<sup>min/+</sup>マウスの大腸腫瘍発生を抑制することが示されている<sup>8)</sup>。また、SIRT1は細胞生存因子であるNF- $\kappa$ BやSurvivinの働きを抑えることも明らかになっている<sup>9,10)</sup>。これらの結果から、カロリー制限によるACF形成の抑制にSIRT遺伝子群が関与している可能性が考えられる。今後は、SIRT1以外のSIRT遺伝子群についても、発がんやがんの進展にどのように関わっているのか解析を行いたい。

## おわりに

がん化学予防の究極の目標は、がんの発症を出来るだけ遅らせることである。すなわち、体の中にがんが存在しても顕在化せず、人間の寿命の間にはがんを発症しないようにする、いわゆる"天寿がん"を目指している。この目標を達成するために、私たちはがんの芽とも言うべき前がん病変に注目してがん予防研究に取り組んでいきたい。具体的には、病理組織学的手法によって前がん病変の形態を詳細に観察し、分子生物学的な手法を用いてそれらに特有の遺伝子発現変化をとらえ、それをターゲットとした新たながん予防法を確立したい。がん予防研究によって、多くの人が元気で長生きできる社会の構築に少しでも貢献できればと考えている。

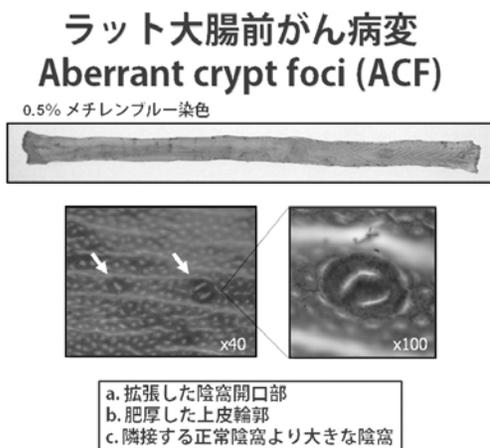


Fig. 2 Aberrant crypt foci (ACF).

ラット大腸前がん病変 0.5% メチレンブルー染色

## REFERENCES

1. Doll R. and Peto R.: The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66: 1191-308, 1981.
2. <http://www.dietandcancerreport.org/>.
3. Bird R.P.: Observation and quantification of aberrant crypts in the murine colon treated with a colon carcinogen: preliminary findings. *Cancer Lett* 37: 147-51, 1987.
4. Morioka T., Suzui M., Nabandith V., Inamine M., Aniya Y., Nakayama T., Ichiba T., Mori H. and Yoshimi N.: The modifying effect of *Peucedanum japonicum*, a herb in the Ryukyu Islands, on azoxymethane-induced colon preneoplastic lesions in male F344 rats. *Cancer Lett* 205: 133-41, 2004.
5. Morioka T., Suzui M., Nabandith V., Inamine M., Aniya Y., Nakayama T., Ichiba T. and Yoshimi N.: Modifying effects of *Terminalia catappa* on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in male F344 rats. *Eur J Cancer Prev* 14: 101-5, 2005.
6. McCay C.M., Crowell M.F. and Maynard L.A.: The Effect of Retarded Growth Upon the Length of Life Span and Upon the Ultimate Body Size: One Figure. *J Nutr* 10: 63-79, 1935.
7. Colman R.J., Anderson R.M., Johnson S.C., Kastman E.K., Kosmatka K.J., Beasley T.M., Allison D.B., Cruzen C., Simmons H.A., Kemnitz J.W. and Weindruch R.: Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science* 325: 201-4, 2009.
8. Firestein R., Blander G., Michan S., Oberdoerffer P., Ogino S., Campbell J., Bhimavarapu A., Luikenhuis S., de Cabo R., Fuchs C., Hahn W.C., Guarente L.P. and Sinclair D.A.: The SIRT1 deacetylase suppresses intestinal tumorigenesis and colon cancer growth. *PLoS One* 3: e2020, 2008.
9. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., Keller M.D., Jones D.R., Frye R.A. and Mayo M.W.: Modulation of NF- $\kappa$ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J* 23: 2369-80, 2004.
10. Wang R.H., Zheng Y., Kim H.S., Xu X., Cao L., Luhasen T., Lee M.H., Xiao C., Vassilopoulos A., Chen W., Gardner K., Man Y.G., Hung M.C., Finkel T. and Deng C.X.: Interplay among BRCA1, SIRT1, and Survivin during BRCA1-associated tumorigenesis. *Mol Cell* 32: 11-20, 2008.