

特別教育講演 (公開講座)

天然物によるがん予防：その基礎的研究

田中 卓二 (金沢医科大学 第一病理)

我が国における悪性新生物による死亡者数は増加中であり、3人に一人が悪性新生物で死亡する状況である。その要因の1つは我が国が高齢化社会を迎えた事にあるが、30歳代から死亡原因の第1位を占めている。悪性新生物(がん)は死亡原因として最も多い病気であり、我が国の重要かつ緊急を要する問題である。

なかでも食生活の欧米化による大腸がんや乳がんの増加が指摘されている。一方、喫煙や飲酒は口腔がんのリスクファクターとして知られるが、近年、無煙煙草の使用により世界各地で口腔がん、特に若年者の舌がん患者が増加している。このような増加中のがんに対する対策として、毒性のない化合物を使ったがん予防の重要性が指摘されている。これまで報告された肺がんや食道がんなどに対するいくつかの介入試験研究の結果は、中国での結果を除き満足できるものではなかった。しかし、がんに対する積極的な予防(がんの一次予防)の重要性は誰もが認識しているところであり、その基礎研究も盛んである。我々もがん抑制を目指して、特に消化管がんの予防という観点から動物発がんモデルを用いた基礎的研究を行ってきた。そのモデルとしては、4-nitroquinoline 1-oxide (4-NQO)誘発口腔(舌)発がんモデルと azoxymethane (AOM)誘発大腸発がんモデルを使用している。これら2つの動物実験モデルを利用して、食用植物や果物中から抽出した天然物性化合物を抗炎症作用や抗酸化作用などの生理活性を考慮したうえで、前がん性病変(口腔では異形成、大腸では異型陰窩巣ACF)を指標とした短期実験や解毒酵素の誘導能実験でその発がん抑制効果を予測し、次いで長期実験でその結果を確認している。本講演ではその動物実験の詳細と実際のデータについて概説したい。

使用している4-NQO誘発舌発がんモデルは、F344雄性ラットに4-NQOを20 ppmの濃度で飲用水に溶解して8週間投与するもので、32週後には約50%の頻度で舌がん(扁平上皮がん)が発生する。このモデルでは発がん前に過形成、異形成、乳頭腫が発生し、ヒト舌がんの自然史を模倣する。過形成、異形成は4-NQO投与後10週前後に発生する。一方、ラット大腸発がんモデルでは、F344雄性ラットにAOMを皮下投与(15ないし20mg体重を週1回、計2ないし3回)すると、32-38週後に、70%前後の頻度で大腸がん(腺がん)が発生する。この動物モデルでは、AOM投与の5週後には大腸がんの前駆病変と考えられているACFが発生する。また、これらのモデルは、発がん抑制だけでなく、発がん促進の研究にも利用できるものである。

発がん阻止物質の探索では、食用植物中の化合物のうち柑橘類に含有されているクマリン類の auraptene、フラボノイドの hesperidin、diosmin などに、舌発がんや大腸発がんの抑制効果をみた。これらの化合物は抗炎症・抗酸化作用があり、hesperidin、diosmin は欧州で末梢循環改善に合剤(Daflon)として使用されている。加えて、garcinol の ACF 抑制効果についても言及する。Garcinol はインドにおいて調味料・酸味料、民間薬として使用されている *Garcinia indica* の乾燥果皮中に存在するポリイソプレニル化ベンゾフェノンの1つで、弱い抗酸化性などが報告されている。これら天然物の発がん抑制効果とそのメカニズムの一端についても紹介したい。