

総説

食物・栄養とガン

Ming-Ho Yu*

I はじめに

本稿では、ガンをめぐって次の4つの課題に関して述べてみたい。

第1にガンとは何か、ガンはどうして発生するか、そして公衆衛生面でガンが如何に重要であるかについて

第2にガンのバックグラウンドについて

第3に本稿において最も強調したい課題で、各種の栄養素とガンの関係について

第4にガンの予防のために食生活の面で何ができるかについて考察したい。

ガンの定義は種々あるが、ここでは単に体細胞の無制限増殖による一群の状態としておく。人体の細胞数は60兆個もあり、このうち分裂を行なっているのが毎分一千万個にもものぼると言われる。これほど多くの細胞の分裂が非常に秩序正しく的確に行なわれているので、そこには何らかの制御がなければならない。多くの研究の結果、これは一つの因子だけではなく、非常に複雑な、多数の制御群によることが解ってきた。これらの制御群が、もし環境あるいは状態の変化によって阻害されると、細胞の秩序ある発育や分裂のパターンが失われ、やがてガンが発生すると考えられている。

II ガン死亡の重要性

かつて、日本では脳卒中が最も重要な死亡原因であったが、1981年からガンがこれに取って代わり、以来今日までずっと死因の第1位となっている。ガンによる死亡数も、また全死亡に対するガン死の割合も、ここ40～50年間、ほぼ直線的に増加している。1987年にはガン死亡数は199,563人と

なり、死亡数に対するガン死亡者数の割合が26.6%で、死亡者4人に1人の割合でガンで死亡していることになる。アメリカでは心疾患による死亡が多く、死因順位の第1位である。ガンの死亡順位は第2位で、1987年のガンの死亡数は483,000人、全死亡に対する割合は22.1%となっている。

ガンによる死亡は社会的・心理的に重要な影響をもたらすことは周知の通りであるが日本でも35才から79才の年齢層において死因の第1位を示し、特に働き盛りの、家庭的・社会的に非常に重要な地位にある50～64才年齢層において死亡の40%を占めている。

ガンはどこの国でも人々に最も恐れられている疾患である。10年ほど前、アメリカの化学学会でアンケート調査を行なったとき、参加者達に一番恐れられている病気は心臓病ではなくガンであった。ガンに対する経済的代価は莫大なものがある。例えばアメリカでは1985年、ガン治療に3.3兆円、間接的な費用として7.5兆円を費やしたとされる。

ガンの疫学的知見について興味深いのは、先進国にガン死亡者が多いことである。ガンの頻度における地域差にも興味深い報告がある。例えば日本は胃ガンの頻度が世界一であると言われ、ウガンダの約25倍、アメリカの約7倍となっている。反対に膀胱ガンはアメリカに多く、日本の約6倍にのぼっている。さらにアメリカの国内でも、北東部や中西部の重工業ないし化学工業の盛んな地域にガンの頻度が高いと報告されている。日本の胃ガンは男女ともに東日本の日本海方面に多いことが知られている。

アメリカでは日光浴の好きな人に皮膚ガンが多いことが知られている。いろいろな医薬品がガン

* 米国・西ワシントン大学

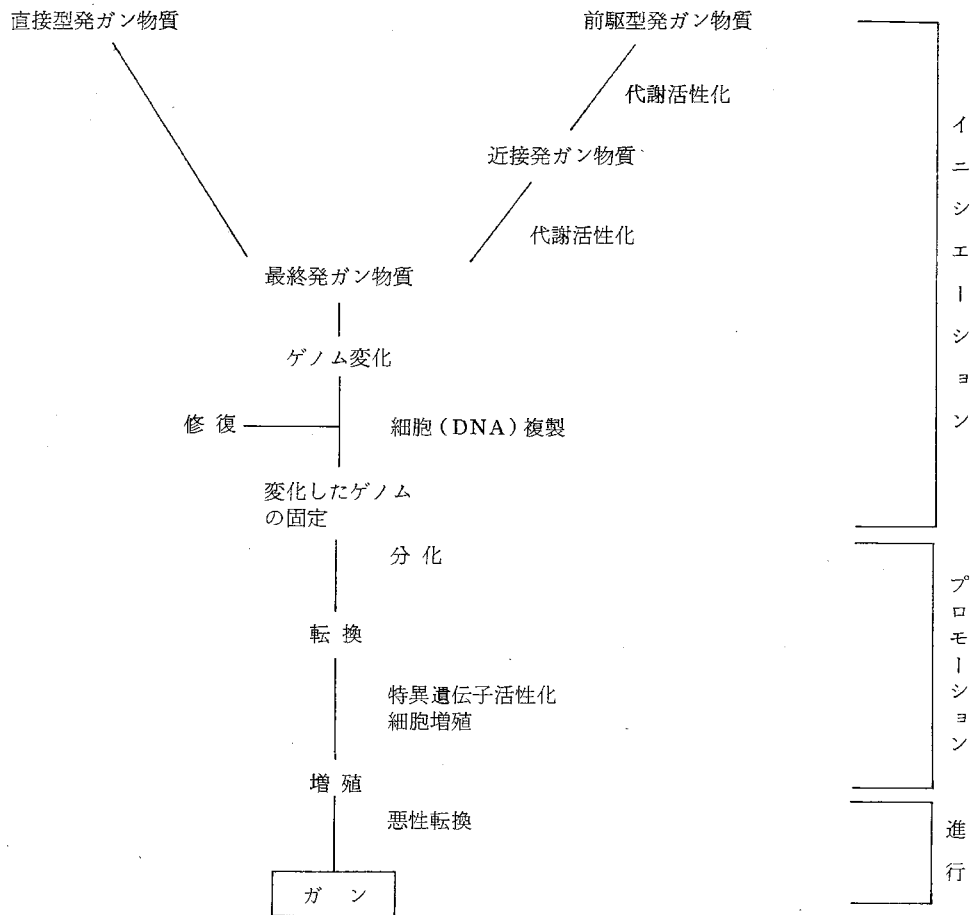


図1 ガン発生の過程

表1 ガン死の要因

日常生活の要因	割合(推定) %
産業生産物	1
医薬品および医療行為	1
食品添加物	1※
環境汚染	2
アルコール	3
地球物理的	3
職業	4
生殖および性行為	7
病原菌	10(?)
喫煙	30
食物	35

※ 食品添加物の中にはガンを予防する物質もある

を引き起こすこともありうるだろうと言われている。また職場によっては特殊なガンが見られる。例えば日本の統計によると、石炭や鉱石の採掘に従事する人のガン、特に肺ガンの発生率が一般人のほぼ6倍に当たるとされる。

また食物に関しても、肉を多量に食べる人、つまり脂質・脂肪分を多量に摂取する人では数種のガンの発生率が高いと言われる。

表1に示すように、ガン死亡の要因は11項目ほどあげられているが、割合から見ると喫煙が30%、

食物が35%と最も重視されている。全てのガンの80~90%は環境によって起こると言われるが、日常摂取している食物も、もちろん重要な環境因子の一つである。

これらのことから世界保健機関 (WHO) は1964年に「ヒトのガンの大多数は潜在的に予防できる」と発表している。予防できるものであるならば、そのために力を尽くすべきであろう。

次に、ガン発生の過程について述べる。ガンの80~90%は環境に由来することを前述したが、環境中にある化学物質が最も重要であると考えられている。ガンを起こす化学物質を発ガン物質というが、その中には体内で代謝を経ずに最終発ガン物質 (ultimate carcinogen) になる直接型発ガン物質 (direct carcinogen) と、代謝を経て近接発ガン物質 (proximate carcinogen) となり、さらに最終発ガン物質になる前駆型発ガン物質 (procarcinogen) がある。この最終発ガン物質の化学作用によって細胞中の DNA が変化し、さらにいろいろな過程を経て増殖し、悪性転化をして、ついにガンが発生する。一般に、発ガン物質が最終発ガン物質となり、遺伝子と結合して遺伝子情報の変化を起こし、そして変化したゲノムが固定するまでの段階をイニシエーション (initiation) と呼び、それから分化 (変異) した細胞が増殖するまでのプロモーション (promotion) と呼んでいる。(図1)

食物とガンとの関連に関する研究では、疫学研究の成果が重視される。こうした研究の結果では、人種や遺伝よりも生活環境が重要な因子であることが示唆される。例えばハワイに移住した日本人では、日本国内の日本人に比べて胃ガン死亡率が年々減少し、3世になるとアメリカの白人の死亡率と殆ど同様になる。逆に、大腸ガンはハワイに移住した日本人が本国の日本人よりも高率で、3世ではアメリカ人の罹患率・死亡率と殆ど変わらなくなる。こうした事実が、ガンの発生には食物の影響が特に大きいのではないかと考えさせるものである。

近年、日本では食生活のいろいろな面において

変化が見られる。例えば、1950年を基準にすると、乳・乳製品、肉の摂取が大幅に増えている。魚の摂取は大差ないが、米の摂取量は大きく減少した。特に、芋の摂取量が著明に減少している。近年の日本人にみられる種々の疾病の罹患率や死亡率の変化は、食生活にある程度由来するのではないかと考えられる。1950~1975年までの間に世界的に医学と公衆衛生学が大きな進歩と発展を遂げて、肺ガンや胃ガンの死亡率に明らかな減少が見られた。日本でも、この20数年間に胃ガン死亡率が37%も減少した。ところが残念なことに、肺ガンの死亡率は40.8%も増え、世界最高の増加傾向を示している。

III 食物とガン

1. 食物とガン発生の関連

食物とガン発生との関連について、次の5項目があげられる。

第1に食物中に発ガン物質が存在する可能性があること。これは発ガン特質が食物中に自然に存在することや、不注意な汚染によることで、食物を調理したりあるいは保存したりする間に生じることである。

第2に食物によって発ガン物質の代謝が活性化されたり、不活性化されたりすることである。

第3に生体内において生物学的に発ガン物質が生成されることがある。例えば、胆汁酸がバクテリアの作用によって腫瘍の促進物質 (プロモーター) になることが知られる。一方、摂取した食物がこれらのバクテリアに影響を与えとも言われる。

第4に食物に含まれている栄養素がガンの発生過程、特にプロモーションの段階で増長や阻害作用をもたらすことがある。脂質が大腸ガンの発生を増長し、ビタミンAはそれを阻害するという例があげられる。

第5に栄養素の不均衡によって免疫作用の損傷が起こり、悪性細胞の早期拒否反応や障害を受けた DNA に対する細胞の修復などに影響することがある。

表2 各部位におけるガンと食物/食品成分との関係

ガン部位	脂質	体重 エネルギー	食物 繊維	果物 野菜	アルコール	燻製 塩漬
肺				-*	+	
乳	+*	+		-	+	
大腸	+	+	-	-		
前立腺	+	+		-		
膀胱				-		
直腸	+				+	
子宮内膜	+	+				
卵巣				-	+	
胃				-		+
腎		+				
子宮頸部		+		-		
甲状腺		+				
食道					+	+

* 喫煙と相乗関係あり

* +促進作用あり；-拮抗作用あり

主としてアメリカでの研究調査から、各種の食物や食物成分とヒトの各部位におけるガンとの関連について表2に示した。これによって、食物とガン発生に関する最も重要な科学的論点は次の6項目にまとめられよう。

すなわち、

- 1) 食物中脂質のガンに対する役割
- 2) エネルギーと体重のガンに対する役割
- 3) 食物繊維のガンに対する役割
- 4) ビタミンAとカロチノイドのガンに対する役割
- 5) アルコールのガンに対する役割
- 6) その他の食物成分のガンに対する役割

以下、これらの項目について詳述する。

1. 脂質

世界数か国で行なった疫学研究から、脂質摂取が、乳、大腸、前立腺、直腸および卵巣ガンと関連していることが指摘された。このことは動物実験においても支持され、中でも脂質の摂取と乳ガンおよび大腸ガンとの関連はデータが一致している。これらの研究では、脂質が腫瘍を誘発するよりも促進するのだらうと示唆している。脂質とガン発生頻度との関係では、特に高級不飽和脂肪酸の腫瘍促進作用が強いが、例外もあって幾種類か

の高級脂肪酸、例えばEPA, DHAなどはむしろ腫瘍発生に対して阻害作用があると報告されている。

脂質のガンに対する生化学的作用は直接的なものと同接的なものの2つがあり、直接的な作用には、例えば細胞膜の流動性に対する影響、過酸化ラジカルの生成、ホルモンのレセプターの変化やプロスタグランジンの前駆体として、また細胞の成長に対する影響などが考えられる。一方、間接的な作用として、例えば脂質摂取が直接影響を与えるか、大腸内の胆汁酸に変化を起こし、バクテリアによる腫瘍促進物質の産生を増進するなどが考えられる。

2. エネルギー摂取および体重

疫学的に1人あたりのエネルギー摂取量と乳、大腸、子宮および腎ガンとに関連あることが知られている。一方、体重やBMI (Body mass Index) は、乳、腎、子宮内膜および前立腺等のガンと関連があると報告されている。体重がその年齢における平均体重に対して、男では-10%~+20%、女では-20%~+10%の場合、上記のガンの罹患率が最低であるとされる。また動物実験ではエネルギーの制限が多く種類のガン発生率の低下および寿命延長をもたらしたとの報告がある。

こうしたエネルギー摂取や体重とガンとの関連、つまり栄養過多がガンの危険性を増加するメカニズムはまだ明らかではないが、仮説として次の3項目があげられる。第1に体脂肪に貯蔵されている発ガン物質がターゲット組織に運ばれる可能性がある。第2にエネルギー供給は細胞の成長を促進する。すなわち利用できるエネルギーの過剰は細胞増殖を促進し発ガン過程のプロモーションに影響を与え、ガン発生における潜伏期間の短縮をもたらす。第3に女性ホルモンのガンに対する影響があげられる。

3. 食物繊維

食物繊維とは摂取した植物性食物中、消化酵素によって変化されずに消化管を通過する成分をさし、セルロース、ヘミセルロース、ペクチン酸、リグニン、植物ガム、粘質物および海草多糖類等がある。

食物繊維の主な起源は果物、野菜、穀類等である。食物繊維が大腸ガンに対して予防作用をもつことは多くの疫学研究で立証されている。この関係を最初に発表したのはイギリスの外科医 D. Burkitt である。1960年代、南アフリカの病院に勤務していた Burkitt は原住民（黒人）の子供達と、学生宿舎に住んでいたイギリス人（白人）の子供達とでは、食物繊維摂取量と食物の腸内通過時間および糞便の重量などとの間に著しい違いがあるのを発見した。これより先、彼は、大腸ガン患者が原住民には殆ど見られず白人系イギリス人に多いことを報告している。この事実から Burkitt は食物繊維が大腸ガンを予防することを示唆したのであるが、彼のこうした報告は当初殆ど無視された。しかしその後同じような所見が続々と報告され、また、動物実験によっても同様な結果が得られ、栄養学上における食物繊維の重要性が広く認められるようになった。最近では多くの研究者が Burkitt を『食物繊維の父』と呼んでいる。

食物繊維と大腸ガンとの関係に関する生化学的メカニズムとして通常次の5項目があげられる。

(1) 食物繊維は水分を吸収する性質をもっており、この水分吸収によって腸内にある有害物質の濃度

が希釈され、体外への排出が促進される。

(2) 食物繊維は食物が腸内に滞留する時間を短縮し、腸内における有害物質の暴露時間を短くする。

(3) 一次胆汁酸は腸内細菌によって二次胆汁酸と誘導体とに変化し、腫瘍の促進や突然変異を起こす元になる。食物繊維は胆汁酸や他の有害物質の生産や利用率を低下させ、これによってガン原性物質の生産を減少させる。

(4) 食物繊維は腸内細菌の構成成分や代謝に影響する。

(5) 一部の食物繊維は細菌による大腸内発酵の結果、短鎖脂肪酸を生成する。これらの脂肪酸は腸細胞の増殖に影響を与える。

4. アルコール

いくつかの疫学研究で、ビールと大腸/直腸ガンや、ブドウ酒・ウィスキーと肺ガン発生率/死亡率とが関連することが報告された。また、最近ニューヨークで行なわれた調査では、女性において1日1回あるいは週3回の飲酒が乳ガンの発生率と関連することや飲酒と喫煙に相乗効果のあることが報告された。

アルコールとガンの関係についてよく聞かれる質問は、飲酒は適度でもいけないかということと、アルコールそのものに問題があるのかあるいは酒の中に400以上もあるアルコール以外の成分や混在物が問題なのか、という点である。大多数の研究者は適度の飲酒は著しい害がないこと、そして実際問題になるのはアルコールそのものであるという見方をしている。

また、アルコール中毒による栄養欠乏とガンの関係についてもよく論議されるが、栄養欠乏は免疫作用の障害を招くことが多く、このために発ガン性を促進するおそれがある。しかし、一般にアルコールの影響と栄養とは両立するものと考えられている。

5. その他の飲食物

1) ビタミンAとカロチノイド

食物中のビタミンAには既成ビタミンAとプロビタミンAの2種類があるが、既成ビタミンAは動物性食物にしかない。ビタミンAの作用として

最も重要なものは3つあるが、このなかでも上皮組織を保護する作用はガンの予防と密接な関連があり、関連のあるガンは肺、喉頭、咽頭、乳、胃、大腸、膀胱および子宮頸部等である。アメリカでは全てのガンの約70%が上皮組織の障害によって生じると報告されている。疫学研究で最もよく知られているのは、肺ガンとの関係であってビタミンA、特にカロチノイドを適量に摂取している人には肺ガンが少ないが、余り摂取しない人に肺ガン患者が多いこともいくつかの研究で共通して見出されている。動物実験のデータでも、ビタミンAが皮膚、肺、膀胱および乳ガンの予防または治療に効果があることを明らかにしている。

ビタミンAとガンとの関係における生化学的メカニズムとして重要なものは次の3つである。第1に、レチノイドは正常の細胞分化にとって重要であること、従って、レチノイド欠乏は上皮組織の幹細胞分化を乱すことになる。第2に、レチノイドは動物におけるガンのイニシエーションとプロモーションを阻害すること。第3に、ビタミンAは酵素ラジカルと脂質の過酸化作用を防御するなどである。

ビタミンAとガンの関連について一言加えておきたいのは、ビタミンAの毒性についてである。既存ビタミンAの過剰摂取が毒性をもたらすことが知られている。これに比べて類似体であるレチノイドは毒性が少なく、より効果的で、より広範囲な部位に作用する特異性を持つことが、一般的にも、臨床研究上も重視されている。

2) ビタミンC

ビタミンCは、周知のように、非常に有効な化学還元剤であり、酸化防止剤でもある。魚、鳥類、モルモット、霊長類動物やヒトはビタミンCを合成しないので、人間にとってこの物質は必須栄養素となる。疫学研究では、ビタミンCが食道ガン、子宮頸ガンおよび大腸ポリープを予防することが示唆されている。また多くの動物実験でも、ビタミンCがニトロソアミンによる腫瘍の減少、ハムスター肺組織培養に対するタバコ煙の発ガン作用の防護、および発ガン物質による膀胱ガンの発生

を減少するなど多くのデータが発表されている。このように、多くの研究が、ガンのリスク減少におけるビタミンCの役割を支持しているが、ヒトのガンにおけるビタミンの役割に関しては未だ完全に一致した結論が得られていない。

ビタミンCのガンにおける生化学的メカニズムとして重要なものに、次の3つがあげられる。第1は、多くの化学物質は酸化を経て活性化した発ガン物質へ変化するが、ビタミンCはこの酸化作用を阻止することによってガンの制御作用を示すとされる。第2は、亜硝酸と二次・三次アミンが生物学的に発ガン物質ニトロソアミンに変化するが、ビタミンCはこの反応を阻止することが知られている。第3は、ビタミンCの免疫能力の増進作用である。

3) ビタミンE

ビタミンEは脂質に溶解する酸化防止剤として広く知られている。ガン抑制における機序としては主に次の2つが報告されている。すなわち、ビタミンEが遊離基(ラジカル)の捕捉剤として特に効果があること。ビタミンCと同様に亜硝酸塩とアミンによって生じるニトロソアミン(発ガン物質)の反応に対する抑制作用があること。ビタミンEは脂溶性であるため、その作用は特に細胞膜において顕著であると見られている。

4) セレン(Se)

セレンは生化学的にグルタチオンパーオキシダーゼの構成分子として、過酸化作用による細胞障害の防護作用があるとされる。最近の研究では、新生物変換への阻害作用を持つことが示唆された。

疫学研究では、セレンの摂取とヒトの総ガン死亡数や白血病死亡数との関連についての報告があり、また臨床研究で、血中セレン含量が大腸、直腸、乳、卵巣、肺ガンの発生率と関連すると報告されている。セレンの投与に関する動物実験データは、セレンが肝、乳、大腸、皮膚ガンに対して防護作用を持つことを示す。

5) 塩漬、漬物や燻製した食品の摂取と胃ガンの死亡率に関する疫学研究が多くの国でなされてきた。その結果、一般的にこうした食品を多量摂

取する国,あるいは集団では胃ガン死亡率が高いことが知られた。周知のように,日本人の食事には塩漬けた食品や漬物が多く含まれて,また地方によってはいろいろな形での塩分摂取が非常に多く,これらの食事習慣が世界的に高い胃ガンの死亡率と関連があると報告されている。

塩漬けた食品や漬物は硝酸塩,特に亜硝酸塩を多く含有し,体内で上述のような機序で発ガン作用の強いニトロソアミンを生成する可能性が大きく,また食品を高温で調理したり,燻煙すると,発ガン性を持つ多環芳香族炭化水素を生成することが知られる。一方,塩は胃の粘膜に障害を与える作用があることから,胃ガン発生を促進する可能性が大きいと報告されている。

6. 食事指針

以上,食物・栄養とガンの関係を述べてきたが,それではガン予防の対策として食生活でどういうことができるか。こうした質問に答えるため,米国立ガン研究所は数年前,6項目の食事指針を発表した。

- (1) 脂質の摂取を全エネルギーの30%か,それ以下に減少する。
- (2) 食物繊維の摂取を20~30g/日に増加する。ただし,最高35g/日を限界とする。
- (3) 種々の野菜と果物を毎日の食事に入れる。
- (4) 肥満を避ける。
- (5) アルコール飲料は,もし飲むならば控目にす

る。

- (6) 塩漬,漬物,燻製品の摂取は最小限にする。

この食事指針を推奨するバックグラウンドは,これまで述べてきたいろいろな理由に基づくものである。

参考文献

- 1) 財団法人厚生統計協会. 厚生の指標,臨時増刊,国民衛生の動向,36,57~60,1989.
- 2) 上代淑人監訳,ハーパー生化学,東京:丸善,1986.
- 3) The Surgeon General's Report on Nutrition and Health. 177-247, 1988.
- 4) J. J. Burns, J. M. Rivers and L. J. Machlin (eds). Third Conference on Vitamin C. Ann NY Acad Sci, 498, 124-171, 1987.

[本稿は,第1回岩手公衆衛生学会(盛岡,1990年1月)における招待講演で発表された内容について,その要旨を編集部においてまとめたものである。]

著者への連絡先: Ming-Ho Yu

Huxley College of Environmental Studies
Western Washington University, Bellingham, WA
98225 U. S. A.