

平成 27 年度 日本環境変異原学会 公開シンポジウム

「生活習慣とがん」

開催にあたって

がん、心疾患、脳血管疾患は日本人の主要な死亡原因です。これらの疾病は生活習慣と深く関わっており、たばこや食事などの生活要因に依存するところが大きいと考えられています。本シンポジウムでは、生活習慣と発がんの関わりに焦点を当て、日本人のがんについて正確に理解するとともに、腸内環境や口腔内環境、感染と発がんとの関わりについても討論を行います。また、近年急激に増加しているメタボリックシンドロームと発がん、さらには生活習慣が関係するがんに対する予防法などについても議論を深めていきます。会員並びに会員以外の専門家の講演とその後のパネルディスカッションを通じて、市民および会員の皆さまの「生活習慣とがん」に対する理解を深める機会にさせていただきたいと考えております。是非、多くの市民・会員の皆様にご参加いただき、ご聴講・ご意見を賜りますようお願いいたします。

シンポジウム世話人：及川伸二、紙谷浩之

生活習慣とがん：日本人のがん

元 国立がんセンター 研究所 長尾美奈子

私のがん研究をはじめた 1960 年代には、がんが DNA の病気であることも分っていなかった。そのことが広く人口に膾炙している現在とは隔世の感がある。一方、我が国における死亡原因として、がんは 1947 年からひたすら増加の一途をたどり、1981 年からは第 1 位となり、近年は 30%以上の死亡率を占めている。しかし年齢調整死亡率で表すと（1985 年の年齢構成を基準）、1995 年以降明らかに減少傾向を示している。すなわちがんによる死亡が高齢化して、平均寿命の延長が、がんによる死亡率を押し上げていることが容易に理解される。

日本人のがんの原因を推定した結果、がん死の 24%は喫煙、22%は感染、6%は飲酒、1.4%は塩分摂取過多、1%以下のものに肥満、果物摂取不足、野菜摂取不足、運動不足、外因性ホルモン使用があげられることが井上らにより報告されている (1)。残り約 50%のがんの原因は不明である。

肺がんに対する RR (relative risk) =3.85 (2) である喫煙は成人男性の約 30%に認められるが、1965 年のピーク時に比較し 50%減少している。胃がん誘発の大きな要因となっている *H. pylori* の感染は衛生状態が良くなっているため新たな感染は殆どなくなっている。また、感染者の除菌法も確立している。肝がんの原因の 90%を占め、RR=100 である HBV および HCV に対する感染予防対策も十分行われている。また、HCV 感染による肝炎患者へのインターフェロン処置により、RR=0.52 へとリスク減弱への対策が取られている。すなわち PAF (population attributable fraction) の大きいがんは近い将来その大部分が予防できることが期待される。

原因不明の 50%のがんの原因は、高齢化によると考える。DNA の複製 error を含め、HCA や脂質酸化物などによる DNA 障害の長期にわたる蓄積ではないであろうか？先ず、これら死亡者の年齢を知る必要がある。

- (1) Inoue M, Sawada N, Matsuda T, Iwasaki M, Sasazuki S, Shimazu T, Shibuya K, Tsugane S. Ann. Oncol. 23, 1362-9, 2012.
- (2) Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tanaka KMatsuo K, Nagata C, Mizoue T, Inoue M, Tsugane S, Sasazuki S. Ann. Oncol. 25, 1228-33, 2014.

腸内環境とがん：食事と腸内細菌との関連性について

株式会社ヤクルト本社中央研究所 基盤研究所 松本 敏

ヒトの消化管には多種多様な腸内細菌が生息し、複雑な腸内細菌叢を形成している。出生直後、無菌であった腸内細菌叢は数日で $10^{11}/g$ に至る。乳児では、ビフィズス菌や大腸菌群などの占有率が高く、母乳に含まれるミルクオリゴ糖、免疫グロブリンなどの生体由来物質が乳児の腸内細菌叢の形成に大きな影響を及ぼす。また、離乳に伴って、乳児型から成人型腸内細菌叢の構成への変換が開始される。欧米で実施された 16S メタゲノム解析手法を用いたプロジェクトから、成人型腸内細菌叢の特性把握が進み、ヒトの腸内細菌叢は、*Bacteroidetes*、*Prevotella*、並びに *Rumunococcus* の占有率の独立性により 3つのエンテロタイプに区分されること、*Bacteroides fragilis*、*B. thetaiotaomicron*、*Eubacterium rectale* などの腸内細菌がヒトの core-microbiota を構成していること、並びに健康成人の微生物多様性は乳児や腸管疾患症例と比較して高いことなどの成果が得られている^{1,2}。ヒト固体ごとの腸内細菌叢の多様性は、食生活や社会環境などの環境要因や腸管運動や腸管粘膜免疫機構などの宿主要因によって規定されていることが推定される。一方、宿主の消化管粘膜には、腸内細菌の菌体成分やその代謝産物情報を認知するシステムが存在し、その結果、腸内細菌叢と宿主の健康状態との動的平衡が保たれていると考えられる。

近年、食生活やストレスなどの社会環境の変化により、がんを含めたさまざまな疾患の罹患率が増加していることが議論されている。高脂肪食の摂取によりもたらされる全身性の易炎症状態やストレスによる自律神経系への影響など、宿主の生理機能の変化が、がんの発症や進展に影響を及ぼしていることが、背景に存在していることが推定される。また、食生活やストレスなどの社会環境の変化が、腸内細菌叢の構成や微生物多様性に大きな影響を及ぼすことも明らかになってきた³。従って、さまざまな要因により影響を受けやすい腸内細菌叢の構成や微生物多様性を適切に保つことが、がんを含めた疾患予防につながることを期待される。本シンポジウムでは、炎症に起因する大腸発がんモデルを例にとり、腸内細菌とがんとの関連性、並びにプロバイオティクスを用いた腸内細菌叢の制御が、がんの発症リスクの低減につながる可能性について述べる^{4,5}。

参考文献

1. Wu GD. et al., Science 2011;334:105.
2. Arumugam M. et al., Nature 2011; 473:174.
3. Bailey MT. et al., Brain Behav Immun 2011;25:397.
4. Matsumoto S et al., Immunol 2009;128:e170.
5. Matsumoto S et al., J Immunol 2010;184:1543.

肥満とがん：分子標的がん化学予防剤の開発に向けた病態解明

国立がん研究センター がん予防・検診研究センター 予防研究部 武藤倫弘

大腸がんや乳がんなどの肥満関連がんは我が国における全がん死亡の上位を占めるが、まだ有効な予防方法・先制医療策が見出されていない。肥満を病態の中心としているメタボリック症候群は、偏った食事（食事成分、カロリー、そして食べる時間帯）と運動不足に起因すると考えられており、心血管障害のような重篤な疾患に結びつくことが広く知れ渡っている。がんも肥満に関連する疾患であり、世界癌研究基金とアメリカ癌研究機関は、肥満が大腸がんリスクを確実に上昇させる因子であると認定した。

近年、肥満が大腸がんリスクを上昇させる主なメカニズムとして3つの因子が挙げられている。i)インスリン抵抗性（高インスリン及びIGF-1血症とその病態に付随する腫瘍細胞増殖活性化やNADPH oxidase誘導による酸化ストレスの亢進）ii)脂質異常症（特に高トリグリセリド血症）iii)アディポサイトカイン産生バランスの破綻。

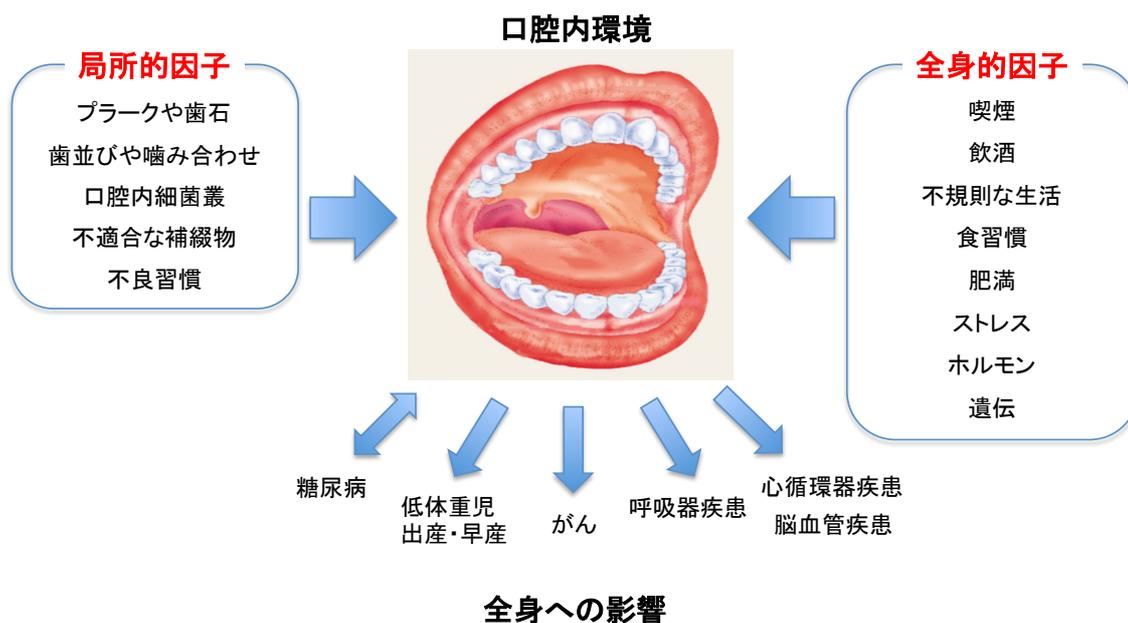
アディポサイトカインに関して補足すると、肥大化した脂肪細胞からは、アディポネクチン、インターロイキン(interleukin: IL)-1 α 、IL-6、レプチン、マクロファージ遊走因子(monocyte chemotactic protein: MCP)-1、プラスミノゲン活性化因子インヒビター(plasminogen activator inhibitor: PAI)-1などのアディポサイトカインと総称される生理活性物質が分泌されており、これらがインスリン抵抗性、脂質代謝異常、そして炎症の形成に重要な役割を担っていることが最近分かってきた。これらの病態を一言でまとめると、緩やかな「慢性炎症」と言える。

肥満と大腸がんとの関連性から考えて、肥満関連がんを予防するためには、食事、運動、及び化学予防対策が重要であると思われる。本公開シンポジウムでは、肥満が大腸がんリスクを上昇させる主なメカニズムに関して解説するとともに、化学予防対策の好事例として、我が国で行われたアスピリンの大腸がん予防臨床研究を紹介するとともに海外研究例についても言及する。

口腔内環境とがん：口腔内の環境が及ぼす発がん機構

徳島大学 大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 口腔分子病態学 工藤保誠

わが国では、がん死亡率は増加を続け、現在では脳血管疾患や心疾患を抜いて日本人の死亡原因の1位になっている。さらに、超高齢社会をむかえ、急激ながん死亡率の増加が予想される。これまでの研究から、がんの原因の多くは喫煙や飲酒、食事などの日常の「生活習慣」に深く関わることが知られている。近年、医科、介護領域において、全身状態の管理のために口腔ケアが重要視されるようになり、口腔内の環境が気管支炎や肺炎を含めた感染症や糖尿病、心臓病、認知症などの発症や病態悪化に関連することが報告されている（図参照）。口腔は空気や食物などの入り口であり、常に外界からの雑菌を含めた異物にさらされている。口腔内には、数多くの細菌が常在しており、すでに定着している常在細菌叢は外来菌の定着を阻止し、宿主の外来菌に対する感染防御機構の一端を担うとともに、ビタミンの供給やリンパ組織の発育促進など有益に働いている。また、口腔内環境にはプラークや歯石、歯並びや噛み合わせ、不適合な補綴物、不良習慣などの局所的因子と喫煙、飲酒、不規則な生活、食習慣、肥満、ストレス、ホルモン、遺伝などの全身的因子が影響する（図参照）。近年、口腔内環境とがんと関連が明らかにされつつあり、口腔内の常在菌が大腸がんの進展に関与することや国民病のひとつである歯周病が種々のがんの発症リスクをあげることなどが報告されている。さらに、喫煙や飲酒のみならず、口腔粘膜疾患や真菌であるカンジダ菌の感染、ヒトパピローマウイルスやEBウイルスの感染などは、口腔に発生するがんと関連することが報告されている。本シンポジウムでは、口腔内の環境ががんの発生や進展に及ぼす影響に関して、最近の知見を含めて紹介したい。



喫煙とがん：リスク推定と禁煙の効果

就実大学 薬学部 渡辺雅彦

喫煙ががんの原因になることは周知の事実である。1981年に、イギリスの Doll と Peto は、米国のがん死亡の 30%は喫煙によるものと推定しているが、この推定は今日に至るまで本質的に変わっていない。日本人においても、2005 年のがん死亡のうち、喫煙によるものが男性 34.4%、女性 6.2%と推定されている (*Ann. Oncol.* **23**, 1362 (2012))。

IARC では、喫煙は肺・口腔・鼻咽頭・中咽頭・下咽頭・鼻腔・副鼻腔・喉頭・食道・胃・すい臓・大腸・肝臓・腎臓・尿管・膀胱・子宮頸部・卵巣がんと骨髄性白血病の原因になり、乳がんについても関与を否定しないとしている。つまり喫煙は、肺や口腔、喉頭などタバコの煙が直接接触する場所はもとより、タバコ煙成分の吸収・分布・排泄に関与する部位を含め多くの組織にがんを誘発すると考えられる。

日本人の 3 つのコホート (JPHC study, JACC study, 3 府県コホート研究) を併合して解析した報告 (*J. Epidemiol.* **18**, 251 (2008)) によると、喫煙者の非喫煙者に対するがん死亡リスクは男性 1.97 倍 (95%CI 1.83-2.13)、女性 1.57 倍 (1.41-1.75) であるが、欧米では一般に 2 倍以上であり、これは実質的な喫煙総量の違いに加え、人種の違いで影響の現れ方に差があることによると推察されている。

肺がんは喫煙が誘発する代表的ながんである。喫煙者の非喫煙者に対する肺がんリスクは日本人で数倍、欧米では 10 倍以上とされており、喫煙によるがん死亡のうち、肺がんの占める割合も約半数またはそれ以上と考えられる。このため喫煙本数とリスクの用量反応関係も精度よく推定可能であり、直線またはそれに近いとする報告が多い。

加齢と喫煙はどちらも多段階の発がん過程を進めて相加的に発がんリスクを増大させる可能性がある。他の多くのがんと同様、肺がんの罹患率・死亡率も加齢により指数関数的に急速な増大が見られるが、高齢期の、特に男性はその増加性が弱まる傾向があり、喫煙によるリスク増加との類似性、相加性がみられる。なおこのような可変的用量反応関係は、発がんプロモーション作用を考慮することで説明が可能であるが、モデルによる推測の域を出ない。

禁煙によりその後の発がんリスクが大きく低下することは間違いないが、欧米の研究結果によれば、非喫煙者と同等のリスクまで低下することはない。これは、喫煙影響が上述のように加齢に相加的に加わると考えると自然なことである。事実、禁煙者の発がんリスク変化は上記モデルと良い一致が見られる。しかし日本人における調査結果はそれとは異なり、長期禁煙により非喫煙者と同レベルまでリスクが低下することが期待できる。データの精度も含め、この食い違いの理由は明確ではない。

禁煙はがん以外の喫煙に伴う死亡リスクも大幅に低下させる。特に喫煙による超過死亡の大部分を占める循環器死亡リスクは、発がんとは異なり過去の喫煙の残存影響が少なく、比較的短期間に非喫煙者のレベルに近づくことが期待できる。

感染症とがん：慢性炎症からの活性酸素・活性窒素生成とその役割

鈴鹿医療科学大学 薬学部 川西正祐

慢性感染や炎症は極めて重要な発がん要因である。全世界の発がんの約 18%が感染症に起因する（下表）。日本では、ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染による子宮頸癌、C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染による肝癌、*Helicobacter pylori* (ピロリ菌) 感染による胃癌などが大きな問題となっている。また、潰瘍性大腸炎など感染以外の慢性炎症も発がんを促進し、炎症が発がんに寄与する割合は約 25%以上と推算されている。従って、慢性感染や炎症に関連する発がんリスクの早期評価と予防法の確立が急務である。

一酸化窒素 NO がスーパーオキシド O_2^- 存在のもとでグアニンと反応して 8-ニトログアニンを生成することは、化学反応としては知られていた。炎症組織においてマクロファージや好中球から NO や O_2^- が過剰に産生される。我々は、生体内においても、炎症部位で産生する NO などの活性酸素・窒素種によって 8-ニトログアニンが生成することを、明らかにしてきた。すなわち、ピロリ菌感染患者病理組織を用いた研究により、8-ニトログアニンが蓄積し、除菌した患者では 8-ニトログアニンが消滅していることを明らかにした。HCV 感染患者において、8-ニトログアニンが蓄積し、インタフェロン治療に成功した患者においては 8-ニトログアニンが消滅した。さらに、HPV 感染や EB ウイルス感染において、8-ニトログアニンが発がんに関与する部位で生成することを示した。

また、胆管癌を引き起こすタイ肝吸虫では、感染ハムスターの胆管に 8-ニトログアニンが著明に生成すること、タイ肝吸虫感染者・がん患者の尿では酸化 DNA 損傷が増加し、駆虫により改善することを発見した。膀胱癌を起こすビルハルツ住血吸虫に感染した患者膀胱においても、8-ニトログアニン生成を認めた。慢性炎症による発がん研究においては、ウイルス感染ではウイルス由来の癌遺伝子が発がんに関与する可能性があるが、寄生虫感染では寄生虫由来の癌遺伝子の関与はないため、慢性炎症による DNA 損傷の重要性を直接証明することができた。また、8-ニトログアニンの生成

感染症により起こるがん（全世界）

	感染要因	発がん部位	対がん症例総数(%)
細菌	ピロリ菌	胃	5.4
	HPV	子宮頸部など	6.1
ウイルス	HBV, HCV	肝臓	4.3
	EB ウイルス	リンパ節、上咽頭など	1.1
	HHV-8	皮膚など(カポジ肉腫)	0.6
	HTLV-1	血液(白血病)	0.1
	寄生虫	ビルハルツ住血吸虫	膀胱
	タイ肝吸虫	肝内胆管、胆道系	
	感染関連発がん		17.7
	がん症例総数(1995)		100.0

[IARC, World Cancer Report (2003)]

がグアニンからチミンへの突然変異を誘発することを示した。従って、慢性炎症による突然変異とそれに続く発がんにおいて 8-ニトログアニンが重要な役割をはたすことを証明した。

以上のように、突然変異誘発性の 8-ニトログアニンは、炎症関連発がんに関与するバイオマーカーとなりうると思われる。

平成 27 年度 日本環境変異原学会 公開シンポジウム
講演要旨集
平成 27 年 5 月 30 日発行

日本環境変異原学会
〒170-0003 東京都豊島区駒込 1-43-9 駒込 TS ビル
一般財団法人 口腔保健協会内
電話 03-3947-8891 FAX 03-3947-8341

シンポジウム世話人：及川伸二、紙谷浩之