

## 5 植物性食品成分の発がん抑制

こしみず こういち  
 ■ 小清水 弘一  
 京都大学農学部食品工学科



小清水 弘一  
 昭和28年京都大学農学部農芸化学科卒業、昭和33年同大学院農学研究科博士課程単位修得。農学博士。昭和33年同大学農学部助手、昭和44年同学部助教授、昭和50年同学部教授。現在、主として発がんプロモーターの構造活性相関・作用機構、発がんプロモーション抑制植物成分および野生薑長類の薬用的利用植物成分などについて研究を行っている。

### はじめに

緑黄色野菜や果物などをより多く摂取すると、がんの発生率を低減させることが疫学研究によって示されている<sup>1)</sup>。このような食用植物が示す発がん抑制効果は、植物性食品の備える生理的機能の重要な因子の1つとみなされるようになってきた。最近、食用植物のみならず薬用植物などによる発がん抑制効果を、化学的に明らかにしようとする研究が「がんの化学予防」への応用を目指して、国内外で活発に進められている<sup>2)</sup>。

がん予防には、3段階の方策が提示されてきている。すなわち、がんにかからないようにする(1次)、がんを早期に発見して治療する(2次)、手術後のがんの再発を防止し、転移を阻止する(3次)などの方策である。2次、3次の予防に関しては、近年長足の進歩を遂げてきている。にもかかわらず、がん死亡者数は依然として減少のきざしが認められていない。この要因の1つは高齢者の増加によるもので、加齢に伴って発がん頻度も高くなる傾向を示している。高齢化時代を背景として、がんにかからないようにする方策、すなわち1次予防に大きな関心が寄せられるようになってきた。特に、野菜などの食品素材が潜在的に持っている発がん抑制効果を有効に利用することは、1次予防につながるものとして、大きな期待が寄せられている<sup>3)</sup>。以下、食用植物成分による発がん抑制について紹介する。

### 1. 化学発がんとその抑制

ヒト発がんは環境や生活習慣などに大きく依存し、なかでも食物やタバコに潜む化学因子が発がん深く関わっていることが明らかにされてき

ている<sup>4)</sup>。このような化学物質による発がん(化学発がん)には、イニシエーション、プロモーション、プログレッションの過程が介在しているとする発がん多段階説が広く受け入れられている<sup>5)</sup>。

発がん抑制に着目した場合には、複雑なこの多段階発がん過程のうち、イニシエーションとプロモーションの2段階を対象として検討がなされている。イニシエーションとは、イニシエーターがDNAと不可逆的に結合して遺伝子レベルで障害を引き起こし、正常細胞をがん初期化細胞(潜在的腫瘍細胞)へ誘導する過程である。それに続くプロモーションは、プロモーターの反復刺激によって初期化細胞の増殖を促進し腫瘍細胞へと導く過程である。すなわち、それぞれの過程に働くイニシエーターとプロモーターの作用を、同時にもしくは独立に抑制すれば、発がんを阻止あるいは遅延することが可能であるとする考えである<sup>6)</sup>。

### 2. イニシエーション抑制物質

発がん2段階実験系におけるイニシエーターは、いわゆる発がん物質であり、その多くは突然変異活性を示す。環境中の発がん物質としては、benzo[a]pyrene(BP)や7,12-dimethylbenz[a]anthracene(DMBA)などの多環芳香族化合物、アミノ酸やタンパク質の加熱分解物であるTrp-P-1などのヘテロサイクリックアミン類、カビ毒成分のaflatoxin, ptaquiloside(ワラビ), petasitenine(フキ)やcycasin(ソテツ)などの有毒植物成分アルカロイド類、亜硝酸とアミン類との反応生成物N-ニトロソ化合物などが知られている<sup>7)</sup>。これらの発がん物質の多くは、生体内で酸素添加酵素(シトクロムP-450系酵素)などによって代謝活性化を受け、細胞内でDNAの特定の塩基と結合して突然変異

を誘発し、正常細胞をがん初期化細胞へと導く<sup>9)</sup>。

この突然変異の発生頻度を減少または阻止する活性物質（イニシエーション抑制物質）は、作用様式から、変異原不活性化物質および突然変異抑制物質に分けられる。

前者の変異原不活性化物質の作用機構としては、変異原物質（イニシエーター）との複合体形成や分子間相互作用による細胞への取り込み阻害、変異原物質の活性体への代謝活性化酵素の阻害、解毒酵素の活性化または誘導による活性体の解毒除去、活性体との付加的補足による不活性化などが知られている<sup>9)</sup>。後者については、DNA 損傷を起こした細胞に対して、DNA の修復や複製過程に作用して突然変異を抑制する機構が提示されている<sup>9)</sup>。

サルモネラ菌（エイムズ試験法）あるいは各種培養細胞系において、突然変異抑制、変異原不活性化を示す主な植物成分を表1にあげた。これらの化合物の多くに、発がん抑制が認められている。

表1 突然変異抑制作用および変異原不活性化作用を示す植物成分の代表例<sup>2,9,10)</sup>

化合物名	作用機序
ascorbic acid	発癌物質代謝活性化の阻害
retinol	"
d-limonene	"
$\alpha$ -tocopherol, $\gamma$ -tocopherol	"
sesamin, sesamolinol	変異原性過酸化脂質の生成抑制
(-)-epigallocatechin gallate	"、ラジカル補足作用 発癌物質の代謝活性化阻害、BP-DNA 付加阻害
ellagic acid	代謝活性化発癌物質の失活
vanillin	DNA 組換え修復機能の促進、 DNA 鎖切断の修復
cinnamaldehyde	DNA 組換え修復機能の促進
anisaldehyde	"
coumarin	"
phenethyl isothiocyanate	発癌物質代謝活性化の阻害
indole-3-carbinol	"
diallyl sulfide	"
rivoflavin 5'-phosphate	代謝活性化発癌物質の失活
chlorophyll	発癌物質の吸着除去
peroxidase	発癌物質の不活性化
食物繊維	発癌物質の吸着除去、腸内細菌叢の改善

### 3. プロモーション抑制物質

発がん2段階過程におけるプロモーションを抑制することによっても、発がんを阻止あるいは遅延することが可能である。すなわち、イニシエーターによって誘発された初期化細胞が、プロモーターによって腫瘍形成に至る過程を抑制しようとするものである<sup>10)</sup>。

発がんプロモーターとしては、クロトン油から単離された12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) が広く知られている。TPA は、極めて多彩な生物活性を示す。例えば、生化学レベルの応答として、プロテインキナーゼC(PKC)の活性化、オルニチン脱炭酸酵素(ODC)をはじめとする各種酵素の誘導促進、細胞や組織レベルではEpstein-Barr ウイルス(EBV)の活性化、HL-60細胞の凝集と分化の促進、マウス耳部の発赤など、多岐にわたっている。プロモーターとしては、TPAのレセプターに結合し、PKCを活性化するteleocidin 類<sup>11,12)</sup>や、そのレセプターと結合せず、セリン/スレオニンプロテインホスファターゼ1およびA2を阻害するokadaic acid<sup>13)</sup>などが見い出されている。

プロモーション抑制活性は、TPAによる多面的生物活性のいずれかの*in vitro*実験系、あるいはマウス皮膚へのDMBA-TPA塗布による*in vivo*発がん2段階実験系を設定し、TPA活性に対する抑制により検定する。これらのいずれかの検定系によって、発がんプロモーション抑制が認められた食用植物起源の主な化合物を表2に取りまとめた。これらのうち、緑黄色野菜や果物に一般的な各種カロテノイド類<sup>14)</sup>( $\alpha$ -、 $\beta$ -caroteneなど)、緑茶の主成分である(-)-epigallocatechin gallate<sup>15)</sup>については、過剰症の例もなく、安全性にも優れ、化学予防に有効な候補物質と考えられている。すでに、 $\beta$ -caroteneについては、ヒトにおける介入試験も行われている<sup>16)</sup>。

筆者らは、生理活性天然物化学の立場から、広く和産食用植物および海藻類を対象として、発がんプロモーション抑制物質の探索研究を進めてきている。

表2 発がんプロモーション抑制活性物質の代表例（食用および薬用関連植物起源）

化合物名・[起源]	抑制作用
(フラボノイド類、フェノール類)	
apigenin	表皮のODC誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
(-)-epigallocatechin gallate [緑茶]	マウス皮膚発癌抑制、PKC活性化抑制、十二指腸発癌抑制
chalcone誘導体 [アシタバの根]	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制、マウス皮膚発癌抑制
[ <i>Glycyrrhiza inflata</i> 根] flavonoids	TPA特異的結合阻害、PKC活性化阻害、表皮のODC誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
quercetin	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制、マウス皮膚発癌抑制、表皮TPAレセプター数の降下、TPA特異的結合阻害、PKC活性化阻害、表皮のリボキシゲナーゼ阻害
bi-, triflavonoids [ <i>Lophira alata</i> , アフリカ産薬用植物]	EBV-EA誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
5,7,3',4'-tetrahydroxyflavone [ <i>Gnaphalium indicum</i> , メキシコ伝承薬用植物]	リン脂質合成阻害、2-デオキシグルコース取込抑制
[1'S]-1'-acetoxychavicol acetate [ナンキョウ、タイ産ショウガ]	EBV-EA誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
coumarin誘導体	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制、EBV-EA誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
curcumin [ターメリックの色素]	c-Jun/AP-1活性化の抑制、マウス皮膚発癌抑制
tannic acid [食餌性ポリフェノール]	マウス皮膚発癌抑制
(テルペン類)	
mokko lactone [ゴボウ]	EBV-EA誘導抑制
warburganal [タデ]	EBV-EA誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
steviol [ステビア]	EBV-EA誘導抑制、表皮のODC誘導抑制
ursolic acid, oleanolic acid [カキドウシ、アオジソ]	EBV-EA誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
glycyrrhethinic acid, glycyrrhizin [カンゾウの根]	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制、マウス皮膚発癌抑制
$\alpha$ -, $\beta$ -carotene	マウス皮膚発癌抑制
retinol	表皮のODC誘導抑制、マウス皮膚発癌抑制
razogenin [ラッキョウ]	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制
(その他)	
berberine [ <i>Hydrastis canadensis</i> ]	リン脂質への <sup>32</sup> P <sub>i</sub> 取込抑制、マウス皮膚発癌抑制
allixin [ニンニク]	リン脂質への <sup>3</sup> Hコリン取込抑制

#### 4. 和産食用植物の発がんプロモーション抑制

我が国で常食している葉菜、果菜、根菜、果物など121種のメタノール粗抽出物について、発がんプロモーション抑制活性の可能性を検定した<sup>17)</sup>。抑制活性の評価は、EBV活性化抑制試験により行った。本法は、TPAをBリンパ球Raji細胞に作用させるとゲノムに組込まれたEBVが活性化されるが、この活性化に対する粗抽出物の抑制効果を検定するものである。その結果、全体の11.6%に強い抑制活性が、5.8%に中程度、9.9%に弱い抑制

活性が認められた。すなわち、何らかの抑制活性が期待できる種類は27%、少なくとも4種類に1種であった。また、不活性であったメタノール粗抽出物も、分配操作により部分精製した後に検定すると、主として脂溶性部に新たに活性が出現する例が多く認められた。さらに、抑制活性を示したメタノール粗抽出物について分離精製を進めると、多くの場合は抑制活性の分散、あるいは低下をもたらした。すなわち、EBV活性化抑制作用は、混在する各種化合物の複合作用によって、相殺されたり、増強されることを示している。

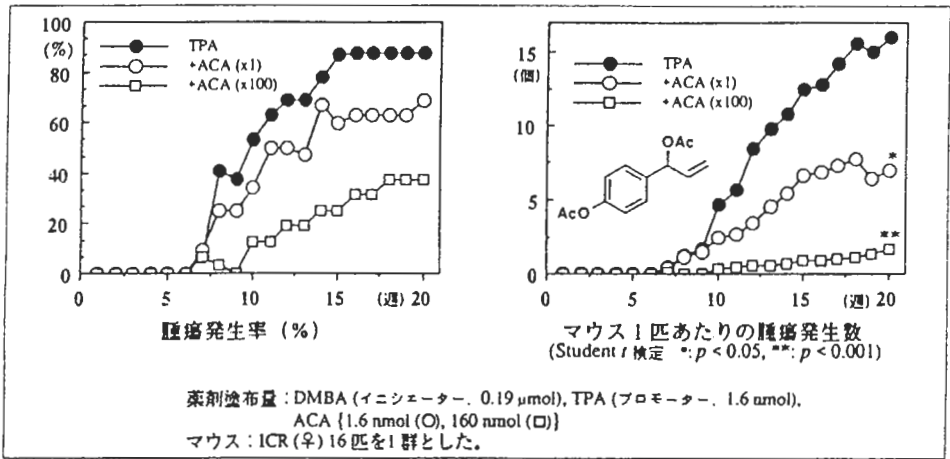


図1 マウス皮膚2段階発がん試験による (1'S)-1'-acetoxychavicol acetate (ACA) の発がんプロモーション抑制活性

抑制活性を示した抽出物から EBV 活性化抑制物質が単離同定できた例は、oleanolic acid (アオジソ)、mokko lactone および arctic acid (ゴボウ)、gingerol (ショウガ) などである。oleanolic acid および mokko lactone については、マウス皮膚2段階発がん実験系で発がん抑制活性を確認している<sup>18)</sup>。

### 5. 海藻類の発がんプロモーション抑制

非食用を含めて36種について発がんプロモーション抑制作用の可能性を EBV 活性化抑制試験により検定した<sup>19)</sup>。その結果、強力な抑制活性は、ワカメやコンブなど食用褐藻類に集中し、紅藻類や緑藻類には認められなかった。顕著な EBV 活性化抑制活性を示したワカメ塩化メチレン抽出物はマウス皮膚2段階発がん実験系で極めて強いプロモーション抑制活性を示した。しかしながら、多くの野菜の例と同様に、その発がん抑制活性は単一化合物に基づくものではなく、複数成分の加算的または相乗的な作用であることを認めた。

### 6. タイ国産薬味用植物の発がんプロモーション抑制

最近の和産野菜については、外見的品質や生産性、栽培適応性、耐病性をはじめ、流通性、輸送性など、経済性に重点を置いた選抜育種が急速に

進んでいる。しかしながら、摂食する側に及ぼす効果が考慮されていない結果として、野菜類が本来備えていた生理的機能を脱落させている可能性が予想される。そこで筆者らは、選抜育種の手がそれほど加わっていない東南アジア、アフリカ、中国などの特徴ある食用植物あるいは香辛料植物に注目し、発がんプロモーション抑制において、より有効な植物性食品素材、より強力な抑制物質を見出すべく、その探索を行っている。

これまでに、タイ国産の香辛料用、食用および薬用の植物32種について、発がんプロモーション抑制活性を EBV 活性化抑制試験によって評価した。その結果、12種に顕著な抑制活性を認めた。それらの中でショウガ科植物に抑制活性の出現頻度が高かった。特に活性が強力なナンキョウ *Languas galanga* について分離精製を行い、EBV 活性化抑制物質として (1'S)-1'-acetoxychavicol acetate (ACA) を単離同定した<sup>18)</sup>。EBV 活性化抑制試験において ACA は、teleocidin B-4 (50 nM) による EBV 活性化をモル比100倍 (5.0 μM) の添加で完全に抑制 (IC<sub>50</sub>=1.5 μM) した。さらに、マウス皮膚発がん2段階実験系においても、TPA の連続塗布による20週後の腫瘍形成を図1に示したように、ACA は TPA の等モル量塗布でも腫瘍形成を44%抑制することが判明した。単一化合物で、これと同等以上の活性を示す食用植物由

来の発がんプロモーション抑制物質は、現在のところ見当らない。各種 ACA 誘導体の構造活性相関から、EBV 活性化抑制の発現には末端二重結合の存在、アシル化されたフェノール性水酸基が C<sub>3</sub>側鎖に対し ortho 位または para 位に置換していること、1'位水酸基がアシル化されているか、もしくはケトンであることなどがともに必要であるとの知見を得ている。ACA はキサンチンオキシダーゼ (XO) の阻害物質として報告されていることから、その XO 阻害活性について構造活性相関を検討中である。

ナンキョウは、タイ国の伝統的民族料理として世界的に知られる tom yam スープの香辛料素材の 1 つである。このスープ特有の風味をかもしだすために、ナンキョウの根茎とともに、レモングラス (*Cymbopogon citratus*, イネ科) の葉精およびコブミカン (*Citrus hystrix*, ミカン科) の葉が必ず併用される。興味あることには、強力な EBV 活性化抑制を示す植物リストに両植物がのぼってきた。そこでレモングラスについて精製単離を行い、EBV 活性化抑制物質として geranial および neral を同定できた。geranial は、その *cis* 異性体である neral の約 10 倍強い活性 (IC<sub>50</sub> = 16 μM) を示した。コブミカンについては現在、抑制物質の単離同定を怠っている。なお、これら 3 种植物の抑制物質が解明できれば、それらの組み合わせの検討により、発がんプロモーション抑制の複合的効果について新たな知見が得られるばかりでなく、がん予防につながる機能性食品の 1 つの設計モデルとなり得るものと期待している。

## 7. がんの化学的予防の動向

アメリカでは、野菜や果実、穀類などの植物性食品によってがん予防を試みようとする「デザイナーフードプログラム」が国立がん研究所を中心として 1990 年から 5 年計画ですでに開始されている。また、平成 4 年度に採択された文部省科学研究費重点領域研究「機能性食品の解析と分子設計」

(代表者荒井綜一東大教授)においては、発がん予防につながる具体的な食品設計を目指した研究課題が取り上げられている。さらに、1992 年 8 月にはアメリカ化学会主催によるシンポジウム「Food Phytochemicals for Cancer Prevention」が開催され、また、我が国でもがんの化学予防についてのシンポジウムが計画されているなど、国内外で植物性食品によるがん予防に関する研究が急速に進展している。

## 参考文献

- 1) Hirayama, T.: *Nutr. Cancer* 1:67-81, 1978
- 2) Hocman, G.: *Comp. Biochem. Physiol.* 93B: 201-212, 1989
- 3) Greenwald, P. et al.: *Cancer* 65: 1483-1490, 1990
- 4) Doll, R. and Peto, R.: *J. Natl. Cancer Inst.* 66: 1191-1308, 1981
- 5) 黒木登志夫:「発がんとかん細胞」, 黒木登志夫編, 東京大学出版会: 1-19, 1991
- 6) Wattenberg, L. W.: *Cancer Res. (Suppl.)* 52: 2085s-2091s, 1992
- 7) 廣野 巖:「新編生物活性天然物質」, 柴田承三編, 医歯薬出版: 324-330, 1988
- 8) 大澤俊彦:「食品機能化学」, 中村 良, 河岸舜朗, 渡辺乾二, 大澤俊彦共著, 三共出版: 99-122, 1990
- 9) 大田敏博: *農化誌* 67: 24-26, 1993
- 10) Wattenberg, L. W.: *Cancer Res.* 45: 1-8, 1985
- 11) Fujiki, H. and Sugimura, T.: *Adv. Cancer Res.* 49: 223-264, 1987
- 12) Irie, K. and Koshimizu, K.: In "Natural Products as Antiviral Agents", Chu, C. K. and Cutler, H. G. eds., Plenum Press, New York: 257-273, 1992
- 13) Fujiki, H. et al.: In "The Biology and Medicine of Signal Transduction" vol. 24, Nishizuka, Y. et al. eds., Raven Press, New York: 340-344, 1990
- 14) Nishino, H. et al.: In "Lipid-Soluble Anti-oxidants: Biochemistry and Clinical Applications", Ong, A. S. H. and Packer, L. eds., Birkhauser Verlag, Basel: 228-242, 1992
- 15) Fujiki, H. et al.: In "Antimutagenesis and Anticarcinogenesis Mechanisms" H. Kuroda, Y. et al. eds., Plenum Press, New York and London: 205-212, 1990
- 16) Weinstein, I. B.: *Cancer Res. (Suppl.)* 51: 5080s-5085s, 1991
- 17) Koshimizu, K. et al.: *Cancer Lett.* 39: 247-257, 1988
- 18) 大東 肇, 小清水弘一: *農化誌* 67: 31-34, 1993
- 19) Ohgashi, H. et al.: *Biosci. Biotech. Biochem.* 56: 994-995, 1192