

食品のがん予防機能について

誌名	農林水産技術研究ジャーナル
ISSN	03879240
著者名	篠原,和毅
発行元	農林水産技術情報協会
巻/号	19巻6号
掲載ページ	p. 11-16
発行年月	1996年6月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



食品のがん予防機能について

篠原 和毅

近年、食品の生理的機能性（体調調節機能）が大きな注目を集め、種々の食品から生体防御系、内分泌系、神経系、循環系、細胞系などを調節する成分が数多くみだされてきている。これら食品の機能の中で、食品成分による発がん予防に関する研究が近年大きな注目を集め、野菜や果物、香辛料、魚介類、海藻等が発がんイニシエーションおよびプロモーション抑制、抗酸化性、がん細胞壊死作用、がん細胞分化誘導作用、免疫賦活作用等の発がん予防機能を有することがあきらかにされつつあり、食品によるがん予防の可能性が期待されるようになってきた。

そこで本稿においては、最近の食品のがん予防機能について概説する。

1. はじめに

我が国におけるがんによる死亡数は年間20万人を越し、全死亡の中で第1位を占めている。この数は高齢化社会の到来、食のアンバランス化の進行等から増加することが懸念されている。このような発がんの要因には、喫煙、放射線、紫外線などの物理的因子、食生活、飲酒や喫煙、大気中に含まれる化学物質による化学的要因、さらにウイルスなどの生物的因子など多種多様なものがある¹⁾が、ヒトのがんの発生要因の約80%は化学物質によるものとされている。化学物質によって正常な細胞ががん化の引金が引かれてから臨床的ながんに成長する過程には、イニシエーション、プロモーション、プログレッション等多段階があることが知られているが、

基本的にはイニシエーションとプロモーションの2段階を経て進行するものと考えられている²⁾。食品中あるいは環境中からニトロソ化合物、マイコトキシン、ベンズピレン、加熱分解物等イニシエーション過程を惹起する変異原性や発がん物質がサルモネラ菌をもちいる「エームス法」³⁾等によってみだされている。

がんを予防するためには、われわれの生活環境に存在する種々の発がん要因を突き止めてこれらを排除することが重要であるが、がんの予防には、とくに野菜や果物の摂取との間に高い相関性があることが多くの疫学的研究により推定されている。近年、このような食品成分による発がん予防に関する研究が大きな注目を集め、野菜や果物をはじめ、香辛料、魚介類、海藻等の食品が発がんイニシエーション抑制（抗変異原性）、発がんプロモーション抑制、抗酸化性、がん細胞壊死作用、がん細胞分化誘導作用、免疫賦活作用等の発がん予防機能を有することがあきらかにされつつある。米国においてもニン

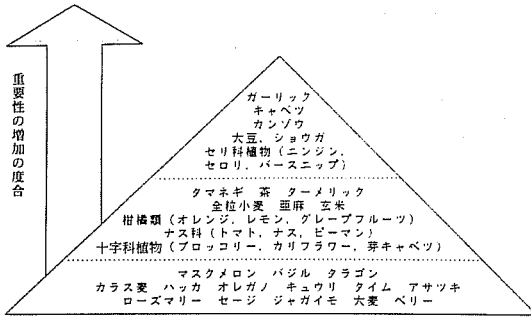


図1 がん予防が期待される食品⁴⁾

のビタミン関連化合物類、システインやシスチン等のS含有アミノ酸、ペルオキシダーゼ、繊維、リグニン様化合物、カテキン、エラグ酸、クロロゲン酸、カフェイン酸、フェルラ酸等のポリフェノール化合物、フラボノイド化合物、硫化アリル成分等多種多様の食品成分がニトロソ化合物、Trp-P-1等加熱分解物、ベンズピレンの活性体であるジオールエポキシ体等の生成あるいは活性を抑制する抗変異原活性を有することがあきらかにされている。これら食品

表1 がん抑制効果が期待される食品（野菜・果物）成分⁴⁾

アリル化合物	アリウム属（ニンニク、玉ネギなど）	ビタミンC	野菜・果物全般
		ビタミンE	植物油
アリルメルカプタン		カロチン類	緑黄色野菜、パーム油、甲殻類
アリルサルフィド		α-カロチン、β-カロチン、	フコキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、
イソチオシアナート類	アブラナ科野菜	クロロフィル類	緑野菜類
ベンジルイソチオシアナート		フラボノイド類	野菜・果物全般、豆や穀類など、柑橘類
フェネチルイソチオシアナート		リグナン類縁体	ゴマ種子、亜麻など
スルフォラファン（ブロッコリー）		ポリフェノール類	茶、ハーブ、香辛料、豆や穀類など、野菜・果物全般
インドール類	アブラナ科野菜	EGCG（緑茶）	
インドール-3-カルビノール		テアフラビン（紅茶）	
インドール-3-アセトニトリル		桂皮酸誘導体（果物、コーヒー、大豆）	
テルペン類		β-ジケトン類	リーフワックス、香辛料など
D-リモネン（柑橘類）		トリトリアコンタン-16、18-ジオン（ユーカリ）	
グリチルリチン（甘草）		クルクミノイド（ターメリック、ショウガなど）	
ロズマノール（ローズマリー）			
ビタミン類			
ビタミンA	野菜類		

ニク、甘草、亜麻、セリ科植物、柑橘類、緑茶、大豆等を利用したがん予防食の研究開発「デザインナーフーズ」計画が実施されており、図1および表1にかかげたような食品および食品成分にがん予防機能が期待されている⁴⁾。

2. イニシエーション過程の抑制機能

イニシエーション過程を惹起する変異原物質や発がん物質の生成や活性を抑制する、いわゆる抗変異原性機能を有する成分が緑黄色野菜や緑茶などの食品中にみいだされている。これまで、ビタミンC、ビタミンA、β-カロチン等

成分は、①変異原物質の生成抑制、②化学反応、酵素的反応あるいは吸着反応による変異原物質の直接的不活化、③変異原物質の代謝活性化抑制（代謝活性化酵素群の失活）、④代謝活性化された変異原物質の不活化、および、⑤変異原物質によるDNA損傷にもとづく突然変異の固定過程の抑制などの抗変異原作用をもつ（詳細は本誌、15巻1号、38頁（1992）および16巻8号、29頁（1993）を参照^{5,6)}。

発がん物質の代謝には、発がん物質の代謝活性化を促進するチトクロームP-450のような“フェーズI”酵素が関与するが、最近発がん物質の解毒や不活性化、抱合体形成による排出

等を促進する“フェーズII”酵素(グルタチオン-S-トランスフェラーゼやUDP-グルクロン酸トランスフェラーゼやキノン還元酵素等)を誘導することにより、がんの発生が予防できる可能性が大きな注目を集めており、プロッコリー(スルフォラファンというイソチオシアナート)や柑橘類(リモネン、カルボン、ノミリンの配糖体等)が“フェーズII”酵素を誘導することがみだされている⁷⁾。

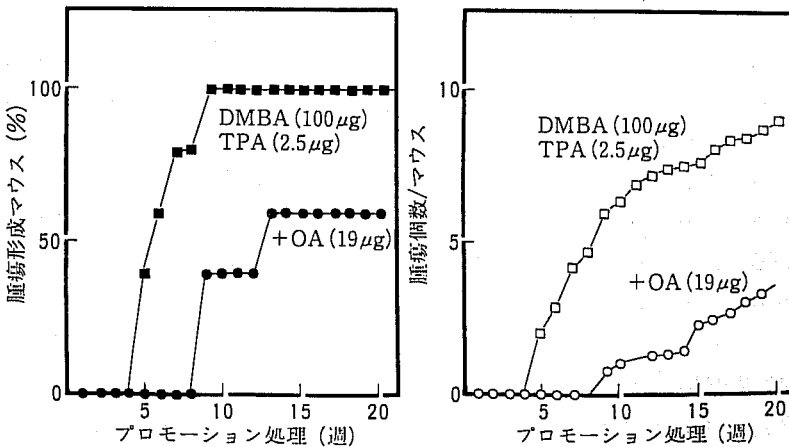
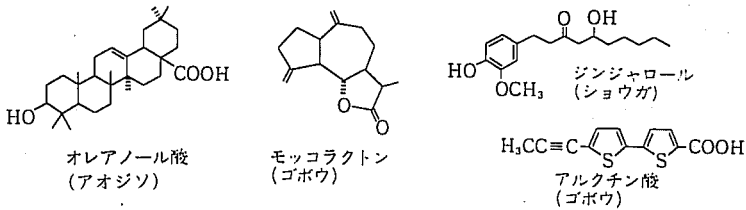
3. 発がんプロモーション抑制機能

種々の野菜や果物等がプロモーション過程も阻害することが小清水らを中心にあきらかにされている。彼らは、発がんウイルスの一つであるエプスタイン-バルウイルス(EB)で感染したヒトBリンパ球がプロモーターとなる化学物質(TPA:12-O-テトラデカノイルフォルボール-13-アセテート)に触れると、

表2 発がんプロモーション抑制活性を有する野菜および果物⁸⁾

+++の活性	++の活性	+の活性
ズイキ	アオジソ	タアサイ
チリメンジヤ	セリ	オレガノ
ナタネ(花柄部)	ピーツ	ワラビ
カリフラワー	コーシンダイコン	ミツバ
パセリ	ゴマ	ユリネ
ハナザンショウ	クリ(外皮)	ワケギ
ハジカミ	ネクタリン	エシャロット
ギンナン		ヤマイモ
クルミ		パッションフルーツ
アボガド		ネーブル(果皮)
フェイジョア		ウメ
ライチ(果皮)		リンゴ [フジ]
アズキ		ライチ
モンキーバナナ		

EBウイルスが早期抗原タンパク質を生成することを利用し、121種の緑黄色野菜や果物のメタノール抽出液のプロモーション抑制効果を調



DMBA (7,12-dimethylbenz [a] anthracene): イニシエーター, TPA: プロモーター
 図2 食用植物より単離同定された EBV-EA 誘導抑制活性物質(上)およびオレオノール酸(OA)のマウス皮膚発がんプロモーション抑制活性(下)⁸⁾

べた⁸⁾。その結果、ズイキ、カリフラワー、パセリ等14種が70%以上の抑制効果を、またアオジソ、セリ、コーシンダイコン等7種が50%以上の効果を、またタアサイ、ワラビ等13種が30%以上の効果をもつことを確かめている(表2)。マイナスの評価がえられたものについても抽出方法を変えるとシュンギク、ミョウガ、キャベツ、セルリー、サトイモ、タマネギ、レンコン等にもプロモーション過程の抑制効果があることが確認された。高い抑制効果をしめしたアオジソ、ゴボウ、ショウガ等から、それぞれオレオノール酸、モッコラクトン、ジンジャオール等の活性成分が分離されている(図2)。これらの化合物はがんの発生を遅延し、また発がん率を低下させる。そのほか、ワカメ等の海藻や甘草中に含まれる甘味物質であるグリチルリチンおよびカルコン関連化合物、黄杞茶ジヒドロフラボノールは皮膚発がんプロモーション抑制効果を有することが確かめられている。

4. 抗酸化機能

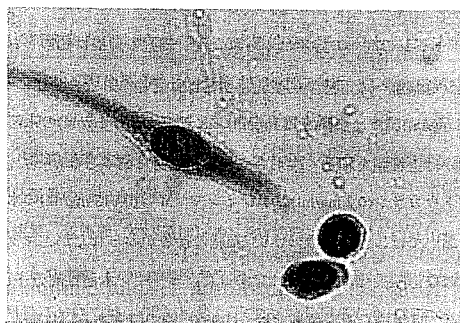
発がんや老化の要因の一つに、脂質の酸化や発がん物質の代謝過程で生じる、スーパーオキシド、ペルオキシドなど種々の活性酸素(ラジカル分子)による染色体DNAや生体膜の損傷が考えられている。したがって活性酸素の生成や活性を抑制することが発がんや老化予防において重要であり、この機能が抗酸化性である。生体系はスーパーオキシドジスムターゼ、ペルオキシダーゼやカタラーゼ等のような酸化防御機能を有しているが、発がん予防や老化予防の観点から食品成分の抗酸化性機能が大きな注目を集めている。すでに、カロチノイド、ビタミンE、C、A等が抗酸化成分であることはよく知られているが、近年ゴマからセサモール、セサミノール等のリグナン化合物、クローブ、タイム、ローズマリーやセージ等の香辛料からオイゲノール、チモール、カルノソール等のフェノール化合物、茶からカテキン関連化合物等の

ポリフェノール、ハーブ茶の一種であるルイボス中に含まれるルテオリンフラボノイドや黄杞茶ジヒドロフラボノール、ユーカリから β -ジケトン関連化合物、またアオノリ、アラメやアサクサノリなどの海藻からフェオフィチンa、リン脂質画分、フロログルチノール関連化合物、テルペノイド、クロロフィル関連化合物等の新規な抗酸化成分がみいだされている。著者らもホウレンソウ、ナスやブロッコリー等の野菜中の高分子画分に、市販合成抗酸化剤(BHA)に匹敵する新規な抗酸化成分が存在していることを確かめている⁹⁾。一般に、これら抗酸化性成分は抗変異原性成分でもある傾向がみられる。

5. がん細胞分化誘導および増殖抑制

食用植物の発がん制御機能としてがん細胞を分化誘導させ、がん原性を消失させる作用あるいは直接壊死(アポトーシス化)させる作用も考えられる。筆者らは、ホウレンソウ非透析性画分の数種のヒト正常組織由来の細胞および各種ヒト由来のがん細胞の増殖におよぼす作用を検討し、本画分が正常培養細胞よりもがん細胞、とくにMCF-7乳がん細胞、HuH-7肝がん細胞やQG-90肺がん細胞を有意に壊死させることを確かめた¹⁰⁾。また、ワサビの抽出液がヒト胃がん細胞MKN-28の増殖を阻害することも認められている¹¹⁾。

他方、血球分化のうえではマクロファージ前駆細胞に相当するU-937細胞は、白血病患者より樹立された骨髄性白血病細胞であり、ビタミンAやD₃の誘導体等の分化誘導剤でマクロファージに分化することが知られているが、筆者らは、ホウレンソウ抽出液中の高分子画分がヒト白血病細胞であるU-937細胞やHL-60急性前骨髄性白血病細胞の増殖阻害、形態変化、細胞表面抗原の発現等を誘導し、それぞれマクロファージおよび単球に分化することを認めた(写真1)^{12,13)}。ホウレンソウのほか、ナス、



丸い細胞が未処理のu-937細胞，ホウレンソウ
高分子画分で処理すると細長い細胞に分化する

写真1 ホウレンソウ高分子画分によるヒト白血
病細胞 (u-937) の分化誘導作用

インゲン、キュウリ、パセリ、ネギ等の水溶性高分子画分も同様の作用を確かめており、これら食用植物中にU-937細胞を単球あるいはマクロファージ様細胞に分化誘導する成分が存在していることをあきらかにしている。ホウレンソウ水溶性高分子画分からは arabinogalactan 様の多糖が活性物質の一つとして同定されている。

6. 生体防御活性化機能

生体内には、がん細胞のような非自己異物あるいは外部から入ってきたウイルスや微生物に対して食作用や異物に対する抗体やそのほかの免疫物質を分泌することによって異物を排除する生体防御機構がある。この生体防御機構を担当している細胞群が単球、マクロファージ、好中球、リンパ球のB細胞、T細胞、キラー細胞等である。このような生体防御系の適度な賦活化は発がん予防において重要なものである。がん治療においても生体防御系の賦活化を利用した免疫療法が行われている。最近、野菜や果物、海藻等の食用植物がこのような生体防御系を賦活化する作用があることがあきらかにされつつある。

生体防御担当細胞のうち、その初期の生体防御機能を担当しているマクロファージ系細胞は、

がん細胞等異物を貪食したり、インターロイキン1や腫瘍細胞壊死因子等の生理活性物質を産生する等多機能性を有する細胞である。筆者らは、ホウレンソウ高分子抽出物で処理したマクロファージ系細胞は腫瘍壊死因子TNF- α をより多量に分泌し、顕著にMCF-7ヒト乳がん細胞を壊死させることを認めている^{6,10)}。キャベツ、タマネギ、ナス、ニンジン、ホウレンソウ等は静脈内投与および経口投与等の *in vivo* 試験においても腫瘍壊死因子活性を強く誘導することが確かめられている¹⁴⁾。マクロファージや好中球等の食細胞は、異物の存在場所へ遊走し集積するが、ニンニク、シソ、タマネギ、ショウガ、キャベツ、ナガネギ、ホウレンソウ、リンゴ、キウイ、パイナップル、レモン等がマウス腹腔細胞中の好中球集積効果を有することも認められている¹⁵⁾。一方、スナビノリやオゴノリの粘性硫酸多糖にもマクロファージ活性化作用がみいだされている。

がん細胞等の生体異物に対する抗原特異的防御機構の発現は、抗原提示細胞であるマクロファージ、T細胞、抗体産生細胞としてのB細胞の活性化が相互に作用しあうネットワークによって行われている。もし食品成分がこれらがん細胞に対する抗体産生を増強するならば、発がんを阻止する可能性が期待される。種々の食品成分中から抗体産生を増強する因子がヒト型ハイブリドーマ細胞をもちいて検索され、ダイズヘミセルロース、乳成分であるラクトフェリン、カゼインおよび卵黄リポタンパク質、ローヤルゼリー等がヒト肺がん細胞に特異的な抗体を産生するヒト型ハイブリドーマ細胞 (HB4 C5) の抗体産生を促進することがあきらかにされている^{6,16)}。同様にニラ、サツマイモ、ニンジン、キヌサヤエンドウ、ミカン、メロン等の野菜や果物抽出液がHB4 C5細胞の増殖および抗体産生を促進する^{17,18)}。

29~35

7. 今後の展望

食品のがん予防機能性についての研究は緒についたばかりであるが、がんをはじめとする成人病の増加あるいは高齢化社会の到来等から、食品のがん予防機能の解明は益々重要なことと思われる。今後、構造と活性相関、生体内動態、最適濃度、期間、効果等、試験管レベル、個体レベル、さらには臨床レベルでの食品成分の抗がん予防機能が解明されるであろう。なお本稿では、これら抗がん機能性について概説してきたが、個々の成分は多様な抗がん機能を有していることがあきらかになってきている。これらの詳細については、「がん予防食品の開発」(大沢敏彦 編集, シーエムシー社)を参照されたい。

(中央水産研究所 利用化学部長)

参 考 文 献

- 1) M. Kee, M. (1983) Nature (London), 303 : 648
- 2) Berenblum, I. (1941) Cancer Res., 1 : 44
- 3) Ames, B. N., MacCann, J. and Yamazaki, E. (1975) Mutation Res., 31 : 347~364
- 4) 大澤俊彦 (1995) 「がん予防食品の開発」大澤敏彦 編集, シーエムシー社 (東京) : 3~14
- 5) 篠原和毅 (1992) 研究ジャーナル, 15(1) : 38~43
- 6) 篠原和毅 (1993) 研究ジャーナル, 16(8) :

- 7) Zhang, Y., Talalay, P., Cho, C-G. and Posner, G. H. (1992) Proc. Natl. Acad. Sci., USA, 89 : 2399~2403
- 8) 小清水弘一 (1991) 化学と生物, 29 : 598 ~ 603
- 9) Kobori, M., Sasaki, Y. and Shinohara, K. (1994) Cytotechnology, 14 : 119~122
- 10) Kong, Z-L., Murakami, H. and Shinohara, K. (1991) Cytotechnology, 7 : 113~119
- 11) 福家洋子, 大石芳江, 岩下恵子, 小野晴寛, 篠原和毅 (1994) 日本食品工業学会誌, 41 : 709~711
- 12) Kobori, M. and Shinohara, K. (1993) Biosci. Biotech. Biochem., 57 : 1951~1952
- 13) Kobori, M., Miyama, Y., Tsushida, T., Shinmoto, H. and Shinohara, K. (1995) 日本食品工業学会誌, 42 : 61~68
- 14) Yamasaki, M., Ueda, H., Fukuda, K., Okamoto, M. and Yui, S. (1992) Biosci. Biotech. Biochem., 56 : 149
- 15) Yamasaki, M. and Nishimura, T. (1992) Biosci. Biotech. Biochem., 56 : 150~151
- 16) 山田耕路 (1992) 「食品と生体防御」, 村上浩紀, 上野川修一 編, 講談社サイエンティフィック (東京) : 110~126
- 17) Kong, Z-L., Fukushima, T., Tsutsumi, M., Iino, K., Murakami, H. and Shinohara, K. (1992) 日本食品工業学会誌, 39 : 79~87
- 18) Fuke, Y., Kong, Z-L., Murakami, H. and Shinohara, K. (1992) 日本食品工業学会誌, 39 : 193~196