

# がん予防- 多機能生理活性物質ラクトフェリンからのメッセージ

誌名	ミルクサイエンス = Milk science
ISSN	13430289
著者名	津田,洋幸 大嶋,浩 深町,勝巳 飯郷,正明 高須賀,信夫 松田,栄治 関根,一則 大久保,重俊 神津,隆弘 島村,真里子
発行元	日本酪農科学会
巻/号	53巻4号
掲載ページ	p. 225-229
発行年月	2004年12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



特別講演

がん予防—多機能生理活性物質ラクトフェリンからのメッセージ—

津田洋幸<sup>1</sup>・大嶋 浩<sup>1</sup>・深町勝巳<sup>1</sup>・飯郷正明<sup>2</sup>・高須賀信夫<sup>2</sup>・

松田栄治<sup>2</sup>・関根一則<sup>1-3</sup>・大久保重俊<sup>1-3</sup>・神津隆弘<sup>4</sup>・島村眞里子<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>名古屋市立大学大学院医学研究科・分子毒性学分野, <sup>2</sup>国立がんセンター研究所・化学療法部 (2003年3月迄),

<sup>3</sup>森永乳業株式会社栄養科学・生物科学研究所, <sup>4</sup>国立がんセンター中央病院,

<sup>5</sup>東京都臨床医学総合研究所・医薬研究開発センター)

Cancer Prevention—A Message from Multifunctional Natural Compounds—

Hiroyuki Tsuda<sup>1,2</sup>, Yutaka Ohshima<sup>1</sup>, Katsumi Fukamachi<sup>1</sup>, Masaaki Iigo<sup>2</sup>, Nobuo Takasuka<sup>2</sup>,

Eiji Matsuda<sup>2</sup>, Kazunori Sekine<sup>1-3</sup>, Shigetoshi Ohkubo<sup>1-3</sup>, Takahiro Kozu<sup>4</sup>, Mariko Shimamura<sup>5</sup>

(<sup>1</sup>Department of Molecular Toxicology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences,

1 Kawasumi Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya 467-8601, Japan

<sup>2</sup>Experimental Pathology and Chemotherapy Division, National Cancer Center Research Institute,

<sup>3</sup>Nutritional Science Laboratory and Biochemical Research laboratory, Morinaga Milk Industry Co., Ltd.

<sup>4</sup>National Cancer Center Central Hospital

<sup>5</sup>Medical R&D Center, the Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science)

1. がん予防の概念

日本のがん登録によればがんの罹患は増え続けており、1年間にがん罹患する人は日本全人口で現在約50~60万人とされ、2015年には100万人にもおよぶと推計されている(図1)。がん予防研究の目的はがん罹患する人の数を統計的に「目にみえる」形で減らすことにある。そのためには、先ず前がん病変、たとえば大腸のポリープ等はあるが臨床症状のない高危険度群を対象としたがん予防(一次予防)を積極的に推進することによってがん患者を減らすことが求められる(図2)。「目にみえる」

がん予防には、食餌の疫学調査や介入試験において有効と判定された物質、あるいは動物実験に基づく臨床試験から有効性の見いだされた物質を積極的に摂取することがその効果的手段と考える<sup>1,2)</sup>。

2. がん予防物質—人工物質と天然由来物質—

がん予防物質には、化学的に合成された医薬と、食品や植物と動物成分に由来する天然由来物質とがある。合成医薬の作用機序は、がんの発生過程に重要な役割をもつ分子を標的としてその発現を阻止(または増強)させるものであり<sup>3)</sup>、個々の症例においては「目にみえる」

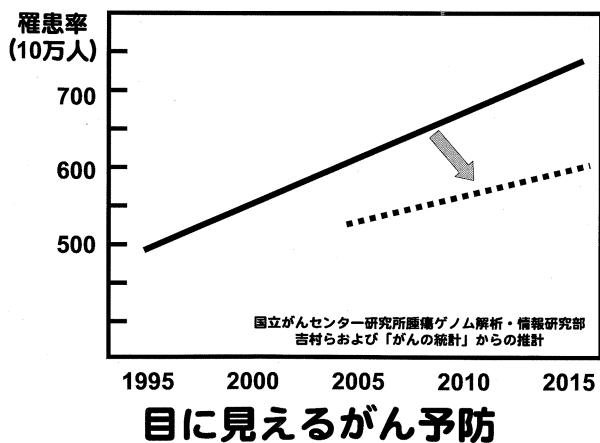


図1

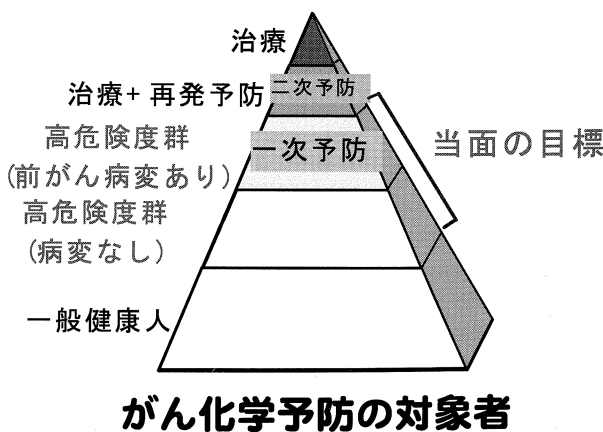


図2

がん化学予防の対象者

作用を発揮する。たとえば抗エストロゲン剤のタモキシフェンや COX2 阻害剤がある<sup>4-6)</sup>。しかしその分子標的が同時に他の生理的機能も担っている場合には、これが障害されて副作用の発現を伴ってくる場合もある。たとえば COX2 阻害剤は大腸がんの発生を顕著に抑制するが消化管に潰瘍病変を発生させることが分かってきた。したがって、長期間摂取する場合には注意深い観察が必要である。リスク・ベネフィットのバランスの観点から、主として治療後の再発（二次がん）や家族性腫瘍の予防の範囲で使用されている<sup>6)</sup>。

一方、後者の天然由来物質は医薬ほどの切れ味はみられないが作用機序は多岐であり、図3のように相互にあまり関係のない異なった項目として整理される。すなわち、抗酸化、抗炎症、抗ホルモン、免疫能増強、薬物代謝酵素の修飾（第一相酵素の抑制または第二相酵素の誘導）、がんおよび前がん細胞に対するアポトーシス誘導、または細胞分化誘導、血管新生阻害、細胞増殖阻害、がん遺伝子発現阻害および発がん物質の消化管から

の吸収阻害等の作用に分類される。動物実験から得られたがん予防物質について、作用機序のほうから整理すると複数の作用をもつ物質がいくつかあることが分かる（表1-3）。（図3）<sup>7)</sup>。例えばカロテノイド類には抗酸化、抗炎症、免疫能の増強、Phase II 酵素誘導作用（図4）<sup>8)</sup>、ポリフェノール類には抗酸化、抗炎症、免疫活性増強、薬物代謝酵素活性修飾、細胞増殖抑制およびアポトーシス誘導作用等が報告されている<sup>7)</sup>（図5）。不飽和脂肪酸には抗炎症とアポトーシス誘導作用があげられる。これらをうまく組み合わせれば、それらが複合的に緩やかに機能して発がんを抑制することが期待できる。

がんの発生は多段階であることから、それらに対する長期的な予防は多岐に亘る機序のほうが都合がよい。

### 3. ウシラクトフェリン

ウシラクトフェリン (bLF) およびそのペプシン分解産物は、ラットに経口摂取させるとポストイニシエーション期（発がん物質によるイニシエーション後）または発がん物質と同時に投与で、大腸、食道、舌、膀胱、肝やマウスの遺伝性小腸発がんを抑制した（表4）。とくに大腸での作用は顕著で発がん物質（この場合は大腸発が

表1 作用機序による分類(1)

Anti-oxidant
carotenoids, vitamin C&E, sulfur cpd, phenolic cpd (flavonoids, polyphenols, CLA, catechins), curcumin, lactoferrin
Anti-inflammatory
COX 1/2 inhibition-carotenoids, vitamins, polyphenols, PUFA, CLA
Arachidonic acid cascade inhibition-PUFA, CLA

表2 作用機序による分類(2)

Immune enhancing
NK, CTL induction-carotenoids, polyphenols, lactoferrin
Hormone activity modulation
Estrogenic-genistein
Xenobiotic metab. modulation
Phase I (CYP) suppression-diallyl sulfide, catechins, curcumin, methoxsalen, lactoferrin
Phase II (GST, quine reductase) induction-polyphenols, sulfur cpd, catechins, polyphenols, <i>d</i> -limonene

表3 作用機序による分類(3)

Apoptosis induction
<i>d</i> -limonene, sulfur cpd, catechins, CLA, lactoferrin
Anti-angiogenesis
CLA, lactoferrin
Cell differentiation induction retinoids
Cell cycle modulation genistein (G <sub>0</sub> -G <sub>1</sub> )
Oncogene expression modulation
<i>d</i> -limonene, DHEA ( <i>ras</i> inhibition)
Intestinal absorption inhibition chlorophyllin

## 天然物質によるがん予防効果

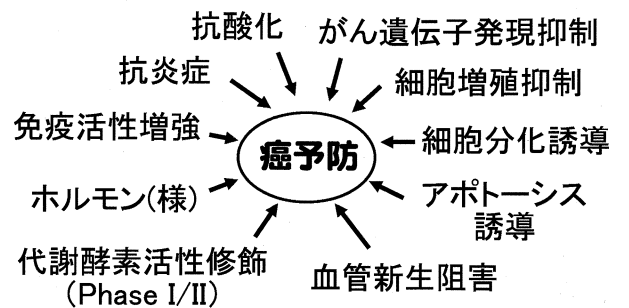


図3

## Carotenoids (全体) によるがん予防機序

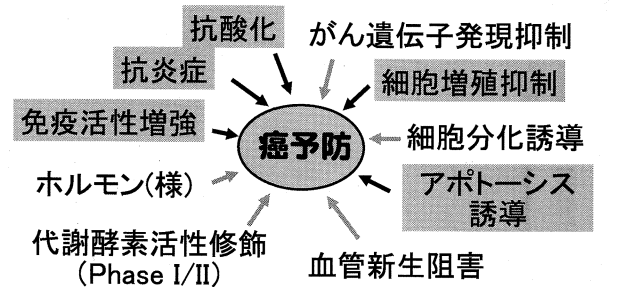
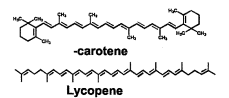


図4

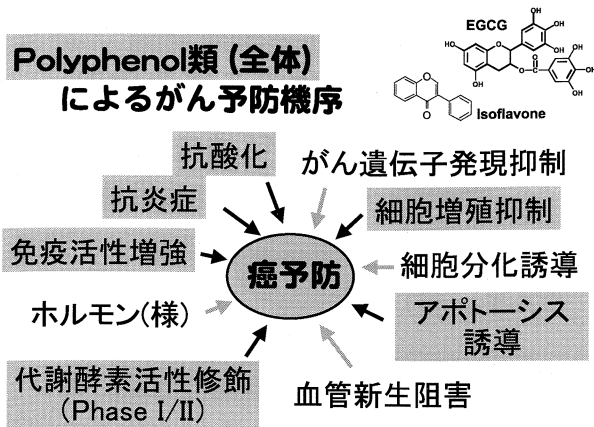


図5

表4 ウシラクトフェリンの発がん予防効果の要約

動物	発がん物質	投与時期 (0.2および2%) <sup>a</sup>			効果判定病変
		PO	同時	臓器	
ラット	AOM	○		大腸	腺がん
	DHPN	○		肺	腺がん
		○		甲状腺	腺腫+腺がん
		○		食道	乳頭腫+扁平上皮がん
	4-NQO	○	○	舌	扁平上皮癌
	BHBN	○		膀胱	乳頭腫+腺がん
	PHIP	○		前立腺	上皮内腫瘍
			○	結腸	異常腺窩巢
	DEN-MeIQx		○	肝臓, 結腸	GST-P+, 異常腺窩巢
				空腸	腺腫
マウス	Apc <sup>Min</sup>			空腸	腺腫

PO: ポストイニシエーション期

<sup>a</sup>: 基礎食中2 および0.2%投与=90および9 g/60 kg

○: 抑制効果あり

ん物質のアゾキシメタン) のみの投与した群 (図6) と比較して, その後にウシラクトフェリンを投与した群では, 大腸腫瘍 (腺腫+がん) の発生頻度と一匹当たりの個数は約 1/3 に減少した (図7, 8)<sup>9,10)</sup>. 投与用量の0.2%はヒトに換算すると1日10g程度であり, それ以下の0.02%でも有効であることから, ヒトで摂取は可能な用量である。

ウシラクトフェリンによるがん発生の抑制機序は動物を用いた実験系において1) 小腸粘膜上皮における IL-18誘導, Caspase-1 活性の増大, 粘膜固有層および血液中のNK細胞や殺細胞性T細胞の誘導と活性増強<sup>11)</sup> (図9), 2) ヘテロサイクリックアミンと同時投与時に Phase I 酵素 (CYP1A2) の誘導阻害<sup>12)</sup>, 3) 炎症性サイトカインの IL-1 $\beta$ -や TNF $\alpha$  の減少<sup>13)</sup>, 4) Fas を介するアポトーシスシグナル伝達経路の Caspase-8 と Caspase-3 の活性化 (図10)<sup>14)</sup> 5) 血管新生阻害作用<sup>15)</sup> (図11) 等を明らかにしてきた。ウシラクトフェリンは

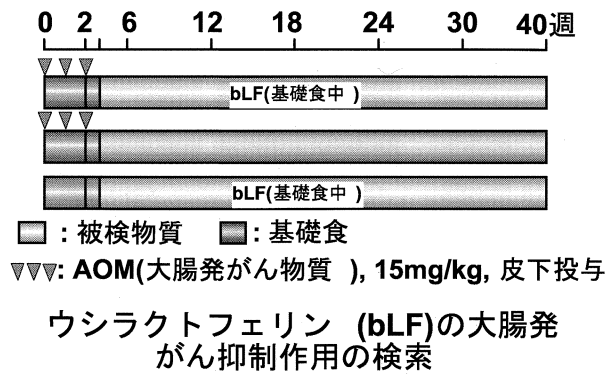
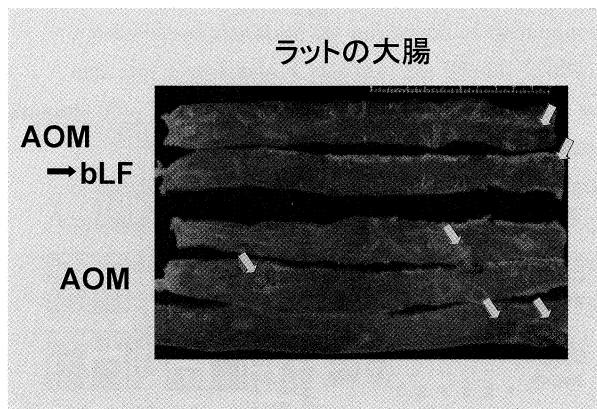
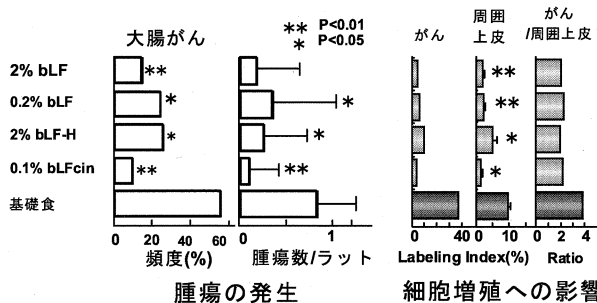


図6



矢印は大腸腫瘍、bLF投与群(上段)で著しく減少した。

図7

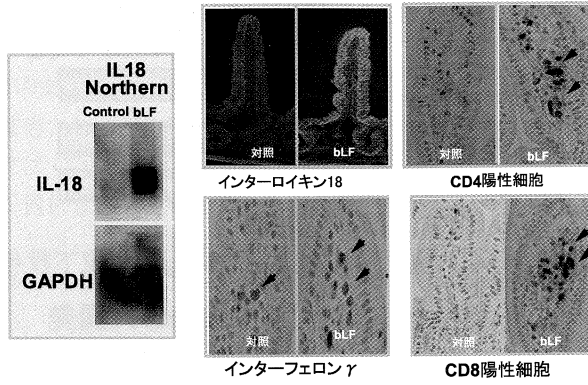


ウシラクトフェリンによるラット大腸発がん と細胞増殖の抑制作用

図8

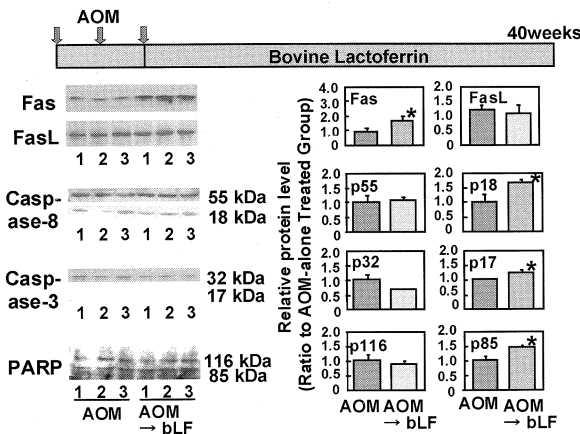
単独で多くのがん予防機能を発揮することによってがん予防効果をもたらしていることになる (図12)。

ウシラクトフェリンはラットでは高用量投与しても毒性は極めて低いことと, 食品成分であることから, 現在国立がんセンター中央病院において直径5mm以下のポリープを対象として臨床試験が実施されている。臨床的に毒性は観察されていない (図13)。有効と判定されれば将来にがん一次予防物質として有望である。



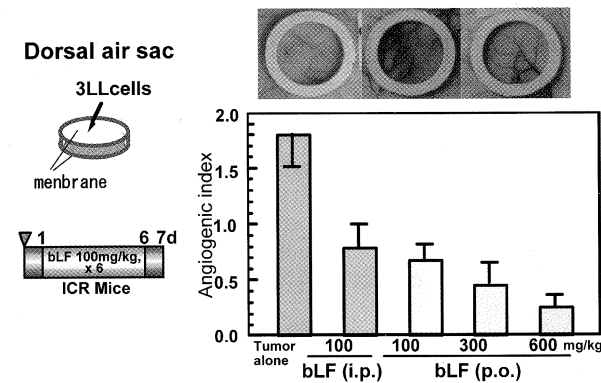
ウシラクトフェリンによる小腸上皮でのインターロイキン18およびCD4, CD8, インターフェロンガンマ陽性白血球の誘導

図9



ラット大腸粘膜上皮のFasとCaspase-8, Caspase-3の活性化

図10



3LL(Lewis Lung Carcinoma Cell)誘発血管新生に対するbLFの抑制作用(Dorsal air sac assay)

図11

4. まとめ

がん罹患する人の数を統計的に「目にみえる」形で

ラクトフェリン  
—単独物質による複合作用—

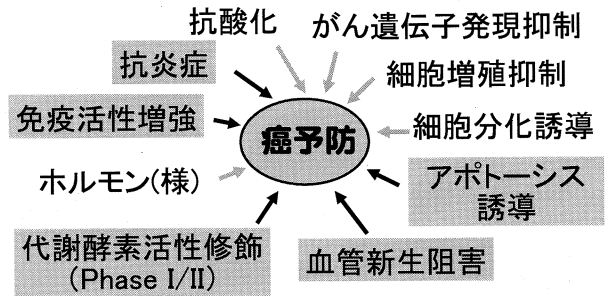
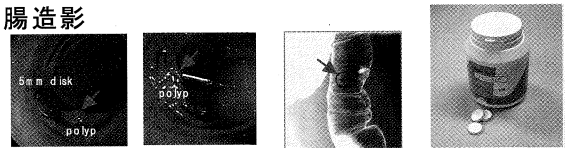


図12

非臨床大腸ポリープ二重盲検法試験

直径 5mm 以下のポリープ

- 内視鏡検査
- 生検検査
- 注腸造影



bLF: 1日0.15 または 3.0g で1年間摂取

1年後 ↓

内視鏡検査(大きさ計測)、注腸造影生検(病理学的検査・遺伝子学的検査)

図13

減らすには、大きな集団での一次予防が必要となる。そのためには長期摂取でも毒性・副作用が無視できる(許容量)範囲でがん予防効果を発揮する物質を見つけ出す必要がある。天然由来の物質は緩やかではあるが複数の作用機序を持ち、実用面において有望な素材が多くあり、ウシラクトフェリンはそのひとつの候補と考える。一方、β-カロテンの介入試験で経験されたように天然物質なら副作用がなく安全という保障は必ずしもない<sup>16,17)</sup>。しっかりとした動物実験による副作用の評価と効果の判定を基盤とする今後のさらなる研究開発が必要である。

(ウシラクトフェリンによるがん予防研究は、厚生労働省・がん克服新10カ年戦略事業による助成を受けた)

引用文献

1) Greenwald, P., Milner, J. A., Anderson, D. E. and McDonald, S. S.: Micronutrients in cancer chemoprevention. *Cancer Metastasis Rev*, **21**: 217

- 230, (2002).
- 2) Wattenberg, L. W.: Chemoprevention of cancer. *Prev Med*, **25**: 44-45, (1996).
  - 3) Kelloff, G. J., Boone, C. W., Steele, V. E., Fay, J. R., Lubet, R. A., Crowell, J. A. and Sigman, C. C.: Mechanistic considerations in chemopreventive drug development. *J Cell Biochem Suppl*, **20**: 1-24, (1994).
  - 4) Henderson, B. E., Ross, R. K. and Pike, M. C.: Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science*, **259**: 633-638, (1993).
  - 5) Wakabayashi, K.: NSAIDs as Cancer Preventive Agents. *Asian Pac J Cancer Prev*, **1**: 97-113, (2000).
  - 6) IARC: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 1, IARC, 1997, pp. 202.
  - 7) Tsuda, H., Ohshima, T., Nomoto, H., Fujita, K., Matsuda, E., Iigo M., Takasuka N. and Moore M. A.: Cancer Prevention by Natural Compounds. *Drug Metab. Pharmacokin.* **19**: 245-263, (2004).
  - 8) IARC: Carotenoids, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 2, IARC, (1998), pp. 326.
  - 9) Sekine, K., Watanabe, E., Nakamura, J., Takasuka, N., Kim, D. J., Asamoto, M., Krutovskikh, V., Baba-Toriyama, H., Ota, T., Moore, M. A., Masuda, M., Sugimoto, H., Nishino, H., Kakizoe, T. and Tsuda, H.: Inhibition of azoxymethane-initiated colon tumor by bovine lactoferrin administration in F344 rats. *Jpn J Cancer Res*, **88**: 523-526, (1997).
  - 10) Tsuda, H., Sekine, K., Ushida, Y., Kuhara, T., Takasuka, N., Iigo, M., Han, B. S. and Moore, M. A.: Milk and dairy products in cancer prevention: focus on bovine lactoferrin. *Mutat Res*, **462**: 227-233, (2000).
  - 11) Wang, W. P., Iigo, M., Sato, J., Sekine, K., Adachi, I. and Tsuda, H.: Activation of intestinal mucosal immunity in tumor-bearing mice by lactoferrin. *Jpn J Cancer Res*, **91**: 1022-1027, (2000).
  - 12) Fujita, K., Ohnishi, T., Sekine, K., Iigo, M. and Tsuda, H.: Down-regulation of 2-amino-3,8-dimethylimidazo [4,5-f] quinoxaline (MeIQx)-induced CYP1A2 expression is associated with bovine lactoferrin inhibition of MeIQx-induced liver and colon carcinogenesis in rats. *Jpn J Cancer Res*, **93**: 616-625, (2002).
  - 13) Iigo, M., Shimamura, M., Matsuda, E., Fujita, K., Nomoto, H., Satoh, J., Kojima, S., Alexander, D. B., Moore, M. A. and Tsuda, H.: Orally administered bovine lactoferrin induces caspase-1 and interleukin-18 in the mouse intestinal mucosa: a possible explanation for inhibition of carcinogenesis and metastasis. *Cytokine*, **25**: 36-44, (2004).
  - 14) Fujita, K-I, Matsuda, E., Sekine, K., Iigo, M., Tsuda, H. Lactoferrin enhances Fas expression and apoptosis in the colon mucosa of azoxymethane-treated rats, *Carcinogenesis*, **25**: 1-6, (2004).
  - 15) Shimamura, M., Yamamoto, Y., Ashino, H., Oikawa, T., Hazato, T., Tsuda, H., Iigo, M. Bovine lactoferrin inhibits tumor-induced angiogenesis. *Int J Cancer*, **111**: 111-116, (2004).
  - 16) Tornwall, M. E., Virtamo, J., Korhonen, P. A., Virtanen, M. J., Taylor, P. R., Albanes, D., Huttunen, J. K. Effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on coronary heart disease during the 6-year post-trial follow-up in the ATBC study. *Eur Heart J.* **25**: 1171-1178, (2004).
  - 17) Goodman, G. E., Thornquist, M. D., Balmes, J., Cullen, M. R., Meyskens, F. L. Jr., Omenn, G. S., Valanis, B., Williams, J. H. Jr., The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping beta-carotene and retinol supplements. *Natl Cancer Inst.* **96**: 1743-1750, (2004).