

女性の肺がん増加の要因に関する 公衆衛生学的研究

篠原暁子・安達修一

What is the risk factor in the recent trend of lung cancer mortality in Japanese women? -Experimental approach based on the environmental and nutritional aspects-

SHINOHARA Akiko・ADACHI Shuichi

Abstract : Recent data shows that the age adjusted mortality of lung cancer in Japanese women has tripled since 1950s, however, it is impossible to be elucidated by cigarette smoking or occupational exposure which is recognized as the main reason for the same trend in Japanese men. Our hypothesis for this study is that the lung cancer incidence has been raised by the combined effect of the exposure to environmental carcinogens and the increased consumption of energy and fat. One hundred and twenty rats (F344/Nslc, 4-week-old, female) were divided into 5 groups and control. Rats were fed different formula of diet such as 5% beef fat (F), 5% freeze-dried beef (B), mixture of beef fat and beef (FB) and control diet (C), in addition, one group of rats were in the energy restriction (R). These rats were intratracheally administered 3-nitrobenzanthrone (3-NBA), a newly identified strong mutagen in airborne particle. After two years observation, lung tumors were found 5 rats in the F and the R group, 2 rats in the B and the FB group and 1 rat in the C group. Number of tumor bearing rats in each group were 11 in F, 5 in FB and R, 4 in B and 3 in C. This result suggests that the increase of consumption of animal fat composed by saturated fatty acids accelerates the tumor development not only in the lung but also in other tissues.

Key words : fat, lung cancer, beef, energy restriction

I. 目的

最近の我が国の人口動態統計によると、がん（悪性新生物）で1年間に309,543人が死亡し、部位別で肺がんが56,720人と最も多い¹⁾。がんによる死亡は年々増加し、とくに肺がんの増加は顕著で、人口高齢化の影響を排除した年齢調整死亡率でも増加傾向にある。性別では、男性41,634人、女性15,086人と約3倍の開きがあり、喫煙率の差が反映していると言われている²⁾。女性の肺がんは男性と異なり喫煙や職業環境などの外来因子の関与が小さいにもかかわらず増加傾向にあり、がんの部位別では大腸が

んに次いで2番目に高い死亡率である。この要因として、一般の大気環境や食事（栄養）の影響が指摘されているものの明らかではなく、その機序も不明である。本研究は、女性の肺がん増加には、内因である食事からの摂取エネルギー量や食品構成の変化と外因として受動喫煙や大気環境中の発がん物質曝露とが複合的に影響することが肺がん増加の要因であるとの仮説を立て、動物実験による検証を試みた。食生活要因として動物性脂肪の牛脂と牛肉の自由摂取、または摂取エネルギーの制限を行い、大気中の発がん要因としてディーゼル排気粒子中から見いだ

された強変異原3-Nitrobenzanthrone (3-NBA)³⁾を用いて、ラットにおける腫瘍の発生状況を観察した。

II. 方法

1. 実験動物

F344/Sic雌性ラット4週齢を1週間の予備飼育後、実験に使用した。飼育は、ポリカーボネート製ケージに各5匹とし、飲料水はろ過（オルガノ製PFフィルター）した水道水を自由摂取とした。飼育室内は、12時間の明暗サイクルで、気温 $23 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 10\%$ に維持した。

2. 実験群

飼料として、標準飼料(C、日本クレア製CE-2)、牛脂5%飼料(F)、凍結乾燥牛肉5%飼料(B)、牛脂5%・凍結乾燥牛肉5%飼料(FB)を自由摂取させた4群と、標準飼料の投与を開始12週より20%、23週からは30%制限した餌摂取制限(R)の計5群に、発がん物質の投与を行わない対照群を加えて計6群で各20匹、合計120匹を使用した。R群には、ケージ内に金網を敷き糞食を抑えた。各飼料の組成を表1に示した。

表1 各飼料の組成

	CE2	5%B	5%BF	5%B+5%BF
粗蛋白	24.9%	27.7%	23.7%	26.4%
粗脂肪	4.6%	4.9%	9.4%	9.6%
エネルギー*	346.8	350.4	376.5	380.1

*: kcal/100g

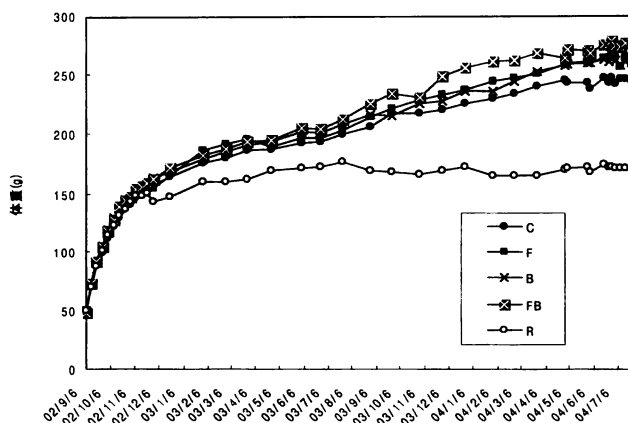


図1 5%牛脂添加、5%乾燥牛肉添加飼料または餌摂取制限で飼育したラットの体重変化

3. 3-Nitrobenzanthrone(3-NBA)投与

3-NBAは京都大学・院・理の鈴木、高村が合成し供与された。C、F、B、FB、Rの5群に3-NBAの5 mg/ml懸濁液（10%propylene glycol, 0.1% carboxy methyl cellulose-Na saline）0.1 mlをエーテル麻酔下に経気道肺内投与した。その後、4週、8週、6ヵ月、12ヵ月後の計5回投与した。対照群には溶媒のみを同様に投与した。

4. 観察項目

体重および餌消費量を測定した。衰弱例および腫瘍発生を確認した例は解剖し、臓器組織を採取した。2年間飼育後に生存した全例について採血、解剖し、臓器重量を計測した。血清分離後、血清生化学検査を実施した。臓器および組織は10%中性ホルマリンで固定後、パラフィン包埋、ヘマトキシリンエオジン染色標本を作製し、腫瘍を検索した。

III. 結果

体重変化を図1に示した。摂取制限をしたR群で顕著に体重増加が抑えられ、牛脂5%と牛肉5%を添加したFB群の体重が6群中で最も重く、解剖時にはそれぞれ、171gと277gであった。実験期間を

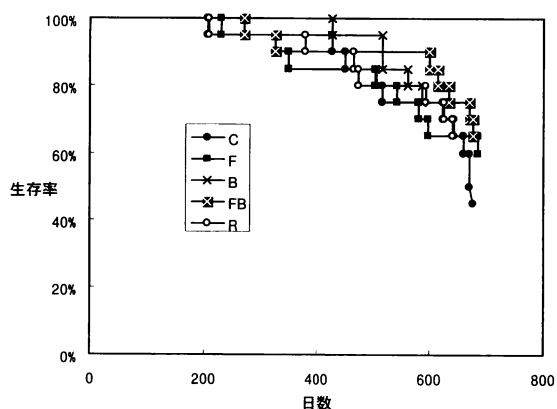


図2 5%牛脂添加、5%乾燥牛肉添加飼料または餌摂取制限で飼育したラットの生存率

通して牛脂または牛肉の添加した群の体重は標準飼料のC群の体重を上回って、解剖時のC群244gに対して、5%牛脂添加のF群268g、5%牛肉添加のB群261gと体重が増加した。

生存曲線を図2に示した。腫瘍の発生や飼料の違いは、生存率に明らかな影響を与えなかったものの、解剖時には、C群45%、F群60%、B群75%、FB群およびR群は65%の生存率であった。

臓器重量を表2に、血清生化学検査結果を表3にまとめた。F群の肝重量がやや重く、R群のBUN、AST、ALTがC群などに比較してやや高い値であった。

腫瘍の発生を表4にまとめた。肺腫瘍は、F群とR群で5例、FB群とB群2例、C群1例に発生し、肺以外の部位も加えた全腫瘍はF群11例、FB群とR群5例、B群4例、C群3例のラットに認めた。肺腫瘍発生率について、C群に対してF群、R群ともに有意差はない。全腫瘍では、C群とF群に有意差 (χ^2 値 = 0.008) を認めた。肺腫瘍の組織型は、扁平上皮がんが最も多いが、腺がん、未分化がんも認めた。(写真1, 2) 肺以外の部位に発生した腫瘍としては、乳腺腫瘍が11例、陰核腺腫瘍が3例であった。

表2 牛脂および乾燥牛肉の添加飼料または飼料摂取制限で飼育したラットの臓器重量

Group\Organ	Lung	liver	kidney	spleen	heart	brain
CE2	0.93	7.04	1.62	0.95	0.64	1.73
Fat	0.96	8.08	1.66	0.88	0.65	1.71
Beef	1.00	7.77	1.74	1.49	0.66	1.77
Fat+Beef	0.93	8.07	1.66	0.70	0.65	1.73
Energy restr.	0.90	5.32	1.33	0.53	0.51	1.74

表3 牛脂および乾燥牛肉の添加飼料または飼料摂取制限で飼育したラットの血清成分

Group\HDL-Chol	T-Chol	PL	TG	Chol(ester)	BUN	Cr	AST	Alb	
CE2	36.8	104.2	184.2	74.4	77.4	13.3	0.2	92.8	3.9
Fat	38.8	105.8	192.0	112.2	82.6	15.0	0.3	83.4	4.0
Beef	46.4	120.6	211.6	107.8	95.2	16.4	0.3	74.0	4.0
Fat+Beef	40.6	118.4	208.8	118.6	93.2	13.8	0.3	57.2	3.7
Energy restr.	45.2	82.2	147.0	98.2	64.2	20.7	0.3	94.4	4.4

表4 牛脂および乾燥牛肉の添加飼料または飼料摂取制限で飼育したラットにおける肺腫瘍および腫瘍発生数

Group	N	No. of rat with lung tumor	No. of rat with tumor
CE2	20	1	3(c,m)
Fat	20	5	11(c:2,m:4)
Beef	20	2	4(m:2)
Fat+Beef	20	2	5(m:3)
Energy restrict.	20	5	5
Control	20	0	0

c:clitoral gland and m:mammary gland in the parenthesis

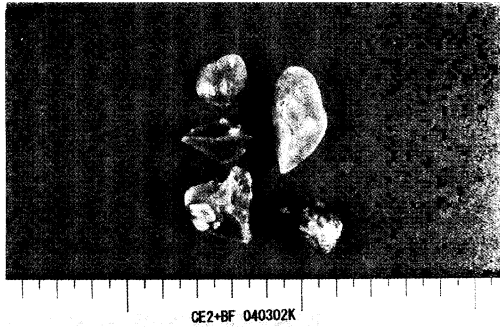


写真1a 5%牛脂群に発生した肺腫瘍（実験開始後542日）

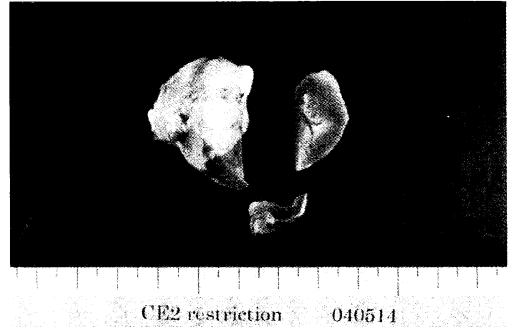


写真2a 餌摂取制限群に発生した肺腫瘍（実験開始後625日）

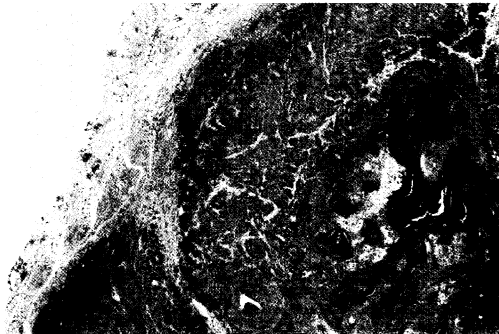


写真1b 1aの病理組織像（扁平上皮がん, H&E, ×20）



写真2b 2aの病理組織像（扁平上皮がん, H&E, ×20）

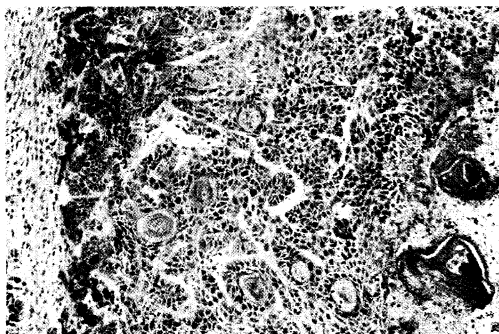


写真1c 1aの病理組織像（扁平上皮がん, H&E, ×40）

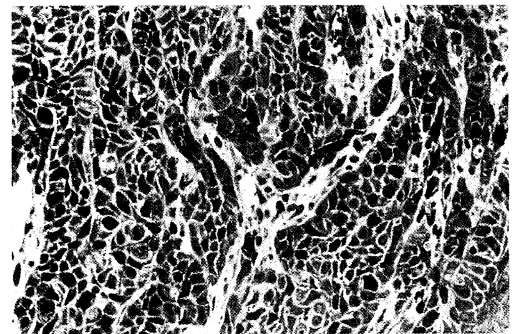


写真2c 2aの病理組織像（扁平上皮がん, H&E, ×80）

IV. 考察

先進国では、がんの中でも肺がんの増加が顕著であったことから、一次予防のために危険因子を明らかにしようとする検討が行われた。その結果、男性では、喫煙が明らかな最も重要な要因と認められたものの、女性における肺がん増加の要因は未だに明確ではない²⁾。最近、日本人の非喫煙女性を対象としたコホート研究から、女性ホルモンが肺がんのリスク因子である可能性が報告され注目された⁴⁾。この疫学的な指摘は重要であるが、これによって最近の日本人女性の肺がん死亡率増加を説明することは困難である。喫煙や職業性曝露といった外因の関与が少ない女性では、内因、ことに食生活の影響が注目されてきた。Kestelootら⁵⁾は、36カ国についてFAOの食糧データをもとにした横断研究から、肺がんと脂肪摂取に有意な相関関係を見いだしている。また、Alavanjaら⁶⁾らは、アメリカ合衆国ミズーリ州の女性を対象にした患者対照研究から、非喫煙者や禁煙者の有力な肺がん要因は飽和脂肪摂取であるとした。ところが、これらの報告と反して、Swansonら⁷⁾は、同じくミズーリ州の女性を対象にした患者対照研究から、赤身肉摂取量と脂肪摂取量とが肺がんリスクとは無関係であったと報告し、Banderaら⁸⁾によるコホート研究の結果も、食生活は女性の肺がんの主要な要因ではないとしている。また、Mulderら⁹⁾は、アメリカ、ヨーロッパおよび日本の7カ国、16コホートの12,763人の中高年男性についての追跡調査により、肺がん死亡率の異文化間での差異における喫煙と食事の役割を検討した。喫煙者の肺がん死亡率は異文化間で異なったが、脂肪とくに飽和脂肪の平均摂取量と正の相関を示し、不飽和脂肪摂取量とは相関しなかったと報告している。Zhangら¹⁰⁾は、魚の摂取が肺がん死亡率を下げるが、それは男性、高動物性脂肪摂取、高喫煙率の国で明らかであるとした。Alavanjaら¹¹⁾は、アメリカのアイオワ州の女性を対象とした患者対照研究から、飽和脂肪摂取と肺がんとの間に2.0-3.0のオッズ比を認めたが、各要因を補正すると明らかリスクは赤身肉の摂取であったと報告した。さらに、Chan-Yeungら¹²⁾は、香港における肺がんリスクを明らかにするため患者対照研究を実施し、脂肪摂取

は男性でリスク因子であるが、女性では脂肪摂取量が肺がんリスクを減少させたとしている。

一方、実験的には肺がんとの栄養摂取の関連を検討した報告は少ない。Nagashimaら¹³⁾は、ディーゼル排気粒子をマウスの肺内に投与し、高脂肪食を与えた肺組織のDNA酸化損傷の指標である8-hydroxydeoxyguanosineの生成が、普通食を与えた群よりも高くなったことから、ディーゼル排気粒子投与により誘発されるマウスの肺腫瘍が高脂肪摂取によって促進されると推察している。肺がん以外のがんとの関連については、多くの知見が得られている。Kritchevskyら¹⁴⁾は、SDラットを7,12-dimethyl-benz(a)anthraceneで処理後の高脂肪食、高カロリー摂取、カロリー制限による乳腺腫瘍に対する影響を観察し、高脂肪食、高カロリー摂取が乳腺腫瘍発生を促進し、カロリー制限が抑制することを報告している。Steinbachら¹⁵⁾によると、摂取カロリー制限と脂肪摂取が大腸がんの促進に関与しているが、その作用機序が異なる可能性を指摘している。Harvellら¹⁶⁾は、エネルギー制限が乳腺腫瘍に対しては抑制的であるが、下垂体腫瘍に対しては影響しないと報告し、Zhuら¹⁷⁾は、エネルギー制限による乳腺腫瘍の抑制には副腎皮質ホルモンが関与している可能性を指摘しているほか、Boileauら¹⁸⁾は、前立腺腫瘍発生に対してエネルギー制限が抑制的であったと報告している。

本実験の結果、牛脂の添加は肺腫瘍と全腫瘍の発生を促進した。牛脂と牛肉を合わせて添加した群では、肺腫瘍とその他の腫瘍ともに低く、牛肉が牛脂の腫瘍促進作用をうち消している結果となった。摂取エネルギーを制限したラットでは肺以外に腫瘍の発生を認めなかったものの、肺腫瘍発生率が牛脂添加群と同じになり、エネルギー制限は肺腫瘍の発生を促進した。

人の肺がんについて組織型別に見ると、男性では扁平上皮がんの占める割合が高く、女性では腺がん型の多いのが特徴である¹⁹⁾。また、扁平上皮がんは外来因子の影響を反映し、腺がんは内因に関連していると言われている。近年の肺がん組織型は、腺がんの増加が顕著であり、喫煙や職業曝露といった外因への曝露が低い女性では内因の寄与が大きいと考えられる^{20)・21)}。しかし、発がんプロセスを発がん

物質によるイニシエーションと促進因子によるプロモーションの2段階説あるいは多段階説として捉え、女性の肺がん増加には、受動喫煙、一般環境中の発がん物質であるディーゼル排気粒子、アスベストなどへの複合曝露がイニシエーションに相乗的な影響を与え、次いで、内因として動物性脂肪摂取の増加が促進的に作用している可能性が考えられる。

本研究は、平成14年度相模女子大学特定研究助成費Bを受けて行った。

参考文献

- 1) 厚生労働省 平成15年人口動態統計
- 2) 丸亀知美, 祖父江友孝. 喫煙と肺癌. 呼吸器科, 6, 555-561, 2004.
- 3) Enya T, Suzuki H, Watanabe T, Hirayama T, Hisamatsu Y. 3-nitrobenzanthrone, a powerful bacterial mutagen and suspected human carcinogen found in diesel exhaust and airborne particulates. *Environ Sci Technol*, 30, 2772-2776, 1997.
- 4) Liu Y, 井上真奈美, 津金昌一郎, 祖父江友孝. 日本人非喫煙女性における生殖要因, ホルモン剤使用と肺がんり患との関連-厚生労働省研究班による多目的コホート研究. 日本癌学会学術総会記事 .64, 347-348, 2005.
- 5) Kesteloot H, Lesaffre E, Joossens JV. Dairy fat, saturated animal fat, and cancer risk. *Prev Med* 20, 226-236, 1991.
- 6) Alavanja MC, Field RW, Sinha R, Brus CP, Shavers VL, Fisher EL, Curtain J, Lynch CF. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer*, 34, 37-46, 2001.
- 7) Swanson CA, Brown CC, Sinha R, Kulldorff M, Brownson RC, Alavanja MC. Dietary fats and lung cancer risk among women: the Missouri Women's Health Study. *Cancer Causes Control*, 8, 883-893, 1997.
- 8) Bandera EV, Freudenheim JL, Marshall JR, Zielezny M, Priore RL, Brasure J, Baptiste M, Graham S. Diet and alcohol consumption and lung cancer risk in the New York State Cohort. *Cancer Causes Control*, 8, 828-840, 1997.
- 9) Mulder I, Jansen MCJF, Smit HA, Kromhout D, Jacobs DR Jr, Menotti A, Nissenen A, Fidanza F, Seven Countries Study Res. Group. Role of smoking and diet in the cross-cultural variation in lung-cancer mortality. *The Seven Countries Study. Int J Cancer*, 88, 665-671, 2000.
- 10) Zhang J, Temme EH, Kesteloot H. Fish consumption is inversely associated with male lung cancer mortality in countries with high levels of cigarette smoking or animal fat consumption. *Int J Epidemiol*, 29, 615-621, 2000.
- 11) Alavanja MC, Field RW, Sinha R, Brus CP, Shavers VL, Fisher EL, Curtain J, Lynch CF. Lung cancer risk and red meat consumption among Iowa women. *Lung Cancer*, 34, 37-46, 2001.
- 12) Chan-Yeung, Moira, Koo LC, Ho JCM, Tsang KWT, Chau WS, Chiu SW, Ip MSM, Lam WK. Risk factors associated with lung cancer in Hong Kong. *Lung Cancer*, 40, 131-140, 2003.
- 13) Nagashima M, Kasai H, Yokota J, Nagamachi Y, Ichinose T, Sagai M. Formation of an oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in mouse lung DNA after intratracheal instillation of diesel exhaust particles and effects of high dietary fat and beta-carotene on this process. *Carcinogenesis*, 16, 1441-1445, 1995.
- 14) Kritchevsky D, Weber MM, Klurfeld DM. Dietary fat versus caloric content in initiation and promotion of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumorigenesis in rats. *Cancer Res*, 44, 3174-3177, 1984.
- 15) Steinbach G, Kumar SP, Reddy BS, Lipkin M, Holt PR. Effects of caloric restriction and dietary fat on epithelial cell proliferation in rat colon. *Cancer Res*, 53, 2745-2749, 1993.
- 16) Harvell DME, Strecker TE, Xie B, Pennington KL, McComb RD, Shull JD. Dietary energy restriction inhibits estrogen-induced mammary, but not pituitary, tumorigenesis in the ACI rat.

- Carcinogenesis, 23, 161-169, 2002.
- 17) Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Mechanisms by which energy restriction inhibits rat mammary carcinogenesis: in vivo effects of corticosterone on cell cycle machinery in mammary carcinomas. *Carcinogenesis*, 24, 1225-1231, 2003.
 - 18) Boileau TWM, Liao Z, Kim S, Lemeshow S, Erdman JW Jr, Clinton SK. Prostate carcinogenesis in N-methyl-N-nitrosourea (NMU)-testosterone-treated rats fed tomato powder, lycopene, or energy-restricted diets. *J Natl Cancer Inst*, 95, 1578-1586, 2003.
 - 19) Adachi S, Takemoto K, Ohshima S, Shimizu Y, Takahama M. Metal concentrations in lung tissue of subjects suffering from lung cancer. *Int Arch Occup Environ Health*, 63, 193-197, 1991.
 - 20) 家城隆次, 工藤翔二, 岡村樹, 平山雅清, 木村仁, 加勢田静, 池田高明, 深山正久, 小池盛雄 過去13年間の肺癌における組織型の推移. *肺癌*, 31, 1-6, 1991
 - 21) Adachi S, Koyama T, Takemoto K. Analysis of Deposited Particles and Metals in Surgically Resected Lung Tissues. In "Relationship Between Respiratory Disease and Exposure to Air Pollution." Mohr, U. et al eds. P309-313, ILSI Press, Washington, D.C. 1998.