

人も地球も健康に

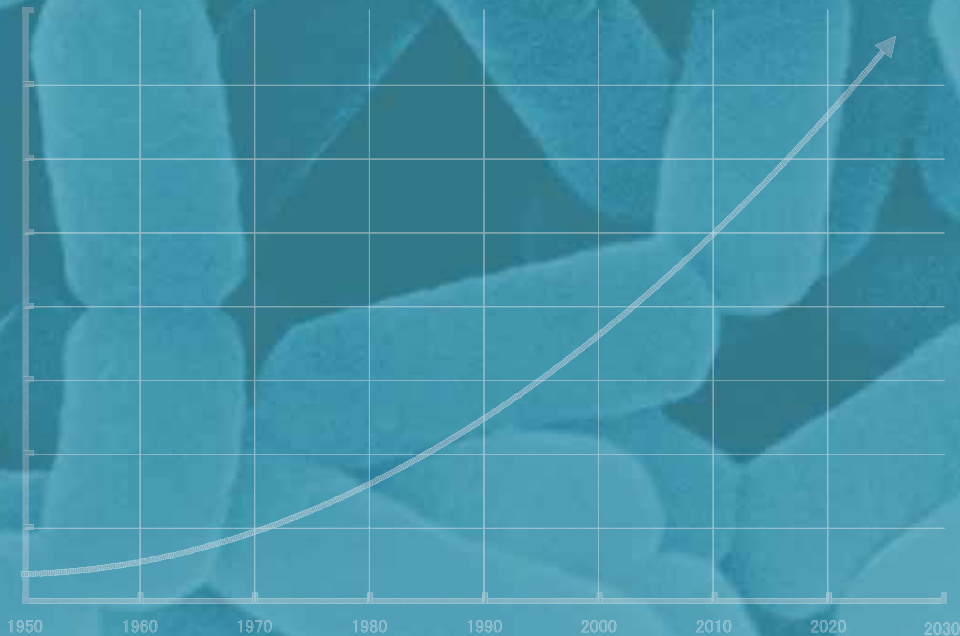
Yakult

サイエンス・レポート

SCIENCE REPORT

NO.2

大腸がん死亡数



大腸がん予防とプロバイオティクス

Contents

1. 増え続ける大腸がんの現状
2. 大腸がんと生活習慣との関わり
3. 大腸がんハイリスク患者に対するL.カゼイ・シロタ株の飲用効果
～「がん克服新10か年戦略」の一環として実施された研究成果から～
(1) サプリメントとしての食物繊維は大腸がん発生を助長する!
(2) L.カゼイ・シロタ株の大腸がん予防効果が臨床試験で証明された!

大腸がん予防と プロバイオティクス

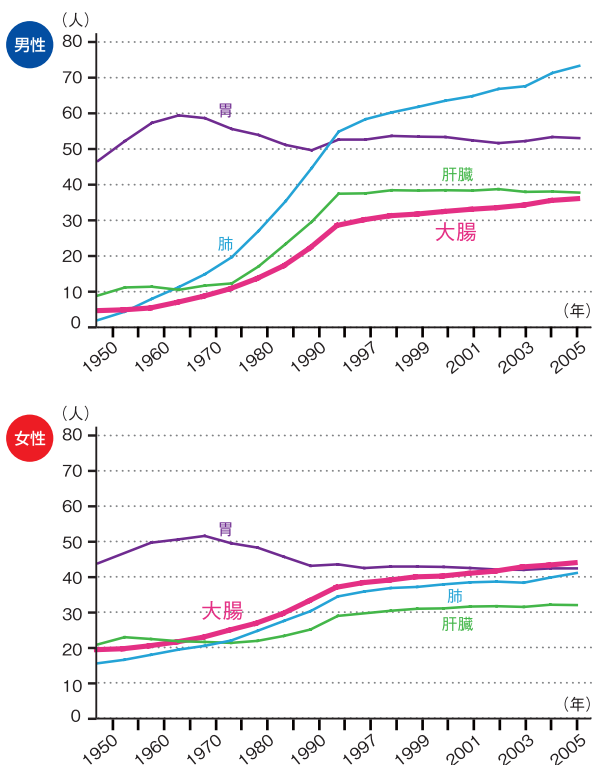
SCIENCE REPORT

1. 増え続ける大腸がんの現状

図1は、主ながんの死亡率の年次推移を示したものです。昔は大腸がんで亡くなる人は非常に少なかったのですが、1950年代後半から増えはじめ、今では50年前と比べると、男性で約7倍、女性で約6倍となっています。特に、女性は2003年には大腸がんによる死亡者数が胃がんを抜いて1位となっています。

大腸がんは部位によって発生率が異なり、S状結腸と直腸で全体の7割を占めています(図2)。S状結腸と直腸で発生率が高い理由はまだ明らかではありませんが、肛門に近いために便が長時間留まることが関係しているのではないかとされています。

図1 主ながんの死亡率の年次推移(人口10万人対)



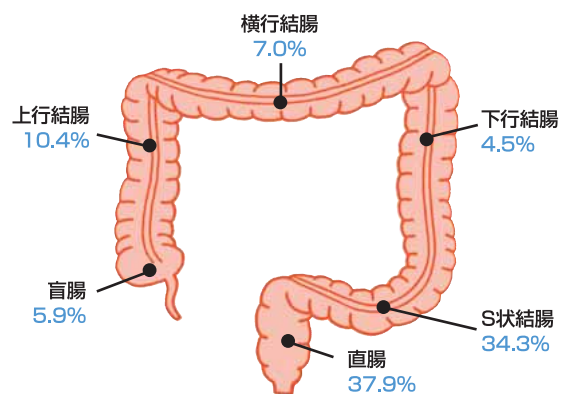
(厚生労働省「人口動態統計」)

わが国では年間およそ100万人が亡くなっていますが、そのうち、がんで亡くなる人が3分の1を占めています。がんと言えば、以前は胃がんが圧倒的な数を占めていましたが、近年は肺がんと大腸がんが増えています。特に大腸がんは2015年には、罹患率がトップになると言われています。このような背景には、生活習慣の影響が大きいと考えられています。

本レポートでは食品の大腸がん予防の可能性を検証する研究(がん克服新10か年戦略)から、プロバイオティクスを用いた臨床試験について紹介します。

図2 大腸の構造と部位別がん発生率

(国立がんセンター中央病院で1990年～1995年間に切除された1,409例の内訳)



(国立がんセンターホームページ)

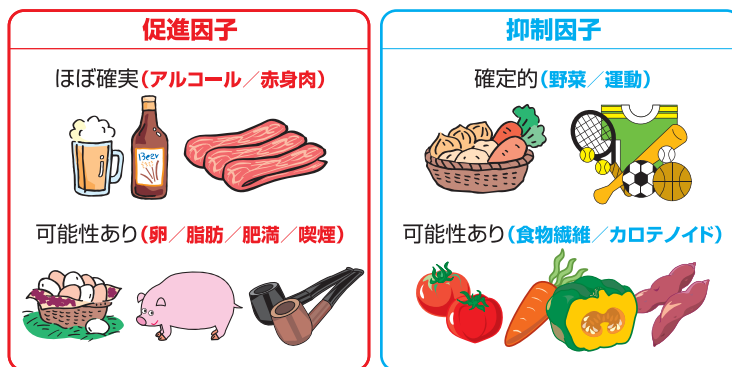
2. 大腸がんと生活習慣との関わり

なぜ、大腸がんは急増しているのでしょうか。それには生活習慣との関連が大きいとされています。世界がん研究基金と米国がん研究機関は、それまでに世界中で発表された食生活や運動などの生活習慣とがんに関する論文を分析し、1997年に報告書として発表しています。それによるとアルコールと赤身肉が大腸がんの促進因子として「ほぼ確実」、逆に野菜の摂取と運動が抑制因子となることが「確定的」とされましたが、以前から予防効果が提唱されてきた食物繊維の評価は「可能性あり」でした(図3)。その理由として、研究の信頼性が必ずしも十分でなかったことや比較的信頼性の高い研究であっても、研究者によって評価が二分したことなどが挙げられます。

ところで、増加するがんに対してこれまでは検診による早期発見・早期治療を訴えてきましたが、今後ますます進む高齢化やそれに伴う医療費の増加を考えると、がんの発生自体を予防できればそれに越したことはありません。そこで、国では1994年に「がん克服新10か年戦略」というプロジェクトを立ち上げ、その中で大腸がん罹患率の減少につながるような研究として、効果が不明な食物繊維を使った臨床試験が計画されました。信頼性

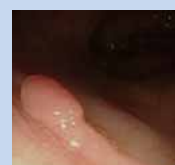
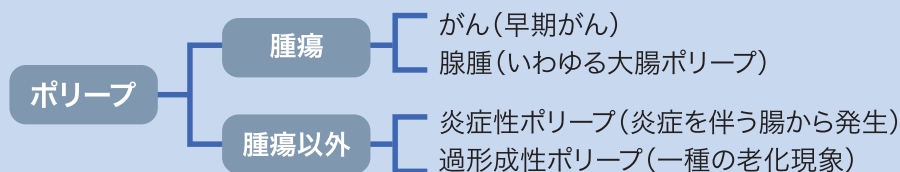
の高いデータを得るためには、食物繊維をたくさん食べるグループと食べないグループとに分けて患者を分け、食物繊維をたくさん食べたグループの大腸がん発生率が減るかを調べれば良いのですが、そのような試験は倫理上の問題から実施することはできません。そこで、研究班ではそれに代わる方法として大腸がんの前段階となる大腸腺腫に注目しました。

図3 大腸がんのリスクファクター



大腸ポリープとは

大腸にできる「いぼ」のことを「大腸ポリープ」といいます。



大腸腺腫(前がん病変)
写真提供:石川秀樹先生

大腸ポリープは腫瘍と腫瘍以外に分かれますが、問題となるのは腫瘍の方で、良性の腺腫と悪性のがんに分類されます。一般に大腸ポリープという場合には良性の腺腫のことを指すことが多いです。腺腫は大きくなるとがんになる確率が高くなります。健保連大阪中央病

院消化器科部長の石川秀樹先生の調査によると、直径が1cmを超えると3個に1個はがんになるそうです。腫瘍以外のポリープには、炎症性ポリープや過形成性ポリープなどがありますが、これらは放置していても大腸がんになる心配はほとんどありません。

3. 大腸がんハイリスク患者に対するL.カゼイ・シロタ株の飲用効果

～がん克服新10か年戦略の一環として実施された研究成果から～

大腸がんに対する食物繊維の効果に関する臨床試験を行うにあたり、すでに欧米を中心に同様の研究が行われていたため、研究班では単なる後追い研究とならないよう、乳酸菌(乳酸菌製剤を使用)も研究に取り入れることにしました。このような大規模な臨床試験で乳酸菌の効果を検討することは世界で初めてのことです。それまで乳酸菌と大腸がんとの関係で分かっていたことは、フィンランドにおいて脂肪の摂取量が多いにもかかわらず、大腸がんになる人が少ないのは、ヨーグルトなどの発酵乳を多く摂取しているからではないかという程度でした。また、これまで臨床試験が行われていなかったのは、海外には乳酸菌製剤の安定供給に対応できるメーカーがなかったためです。この試験では、ヤクルト本社が乳酸菌製剤を提供しました。L.カゼイ・シロタ株という乳酸菌で、生きて腸までとどき、腸内環境を改善する効果はもちろん、動物実験などでは大腸がんに対する予防効果が確認されているものです。

試験対象者は、大腸腫瘍(腺腫あるいは早期がん)が2個以上見つかった40歳から65歳までの男女で、試験開始時にはそれらをすべて摘除、完治した398人に協力してもらいました。大腸腫瘍を2個以上持った患者を対

象としたのは、摘除しても普通の人にくらべて4～7倍も大腸がんになりやすいことがわかっているからです。このような大腸がんハイリスク患者を4年間にわたって追跡調査し、その間やむを得ずリタイアした人もいましたが、最終的に380名が試験を完遂することができました。

参加者は表1に示した4つのグループに、無作為に割り付けました。各グループとも管理栄養士による食事指導を取り入れました。食事指導では特に脂肪摂取量の適正化に注意しました。それは多くの疫学調査から総摂取エネルギーに占める脂肪の割合を20%前後に保つことが大腸がん予防に重要とされていたからです。したがって、この試験でも18～22%に保つよう指導しました。小麦ふすまとは小麦の外皮のことですが、食べやすいようにビスケットに加工しました。このビスケットを食べると3.1gの食物繊維を摂取することになりますが、それにより食事からの摂取分(平均摂取量約16g)を加えると推奨摂取量の下限值20gとなります。そして、小麦ふすま、L.カゼイ・シロタ株の効果検証を表2のような組み合わせで行いました。

表1 試験グループ

- Aグループ
食事指導 + 小麦ふすまビスケット¹⁾(99人)
- Bグループ
食事指導 + L.カゼイ・シロタ株²⁾(99人)
- Cグループ
食事指導 + 小麦ふすまビスケット +
L.カゼイ・シロタ株(103人)
- Dグループ
食事指導(97人)

小麦ふすまビスケット、L.カゼイ・シロタ株製剤を
4年間摂取してもらいました。



小麦ふすま入りビスケット

L.カゼイ・シロタ株製剤

1);1日25gを摂取。1日分は小麦ふすま7.5g(食物繊維として3.1g)含有。
2);1g当たり $1.5 \times 10^9 \sim 2.1 \times 10^{10}$ 個のL.カゼイ・シロタ株を含む生菌製剤で
1日3回(3g)摂取。

写真提供:石川秀樹先生

(1)サプリメントとしての食物繊維は 大腸がん発生を助長する!

1971年にイギリスの外科医バーキットが、「食物繊維をたくさん食べているアフリカ人は、大腸がんや大腸疾患が少ない。」ということを描き出してから、その後この考えを支持するような実験研究や疫学調査が数多く報告されました。そして、いつの間にか「食物繊維は大腸がんを予防する」という考えが定着したのです。

臨床試験の結果、小麦ふすまは予想に反して投与したグループの腺腫の発生率が、投与しないグループに比べて1.3倍も高くなってしまいました。さらに、がんになりやすいとされる1cm以上の腺腫の発生率が、小麦ふすまを投与しないグループにはひとりもいなかったのに対して、投与したグループでは7人もいました。

この研究結果がまとまった頃には、アメリカやヨーロッパなどで実施された試験結果も出ていたのですが、日本で行ったこの試験を含む6つのうち3つは食物繊維の効果を否定するものとなりました。つまり、食物繊維をサプリメントで大量に摂取すると、腺腫ができるのを助長してしまう可能性が高いことがわかったのです。この原因については不明ですが、小さな腺腫ができたときに、それを食物繊維が刺激する可能性も考えられています。

表2 試験データの解析方法

●小麦ふすまの評価



●L.カゼイ・シロタ株の評価



だからといって野菜や果物、海藻の摂取を控えるべきということではありません。ここで問題となったのは、サプリメントとしての食物繊維の大量摂取です。食物繊維摂取量の多い人の方が、心筋梗塞や糖尿病のリスクが低いことは最近の研究でも明らかとなっています。したがって、食物繊維以外にも様々な栄養素を含む野菜や果物、海藻は十分にとることが良いと考えられています。

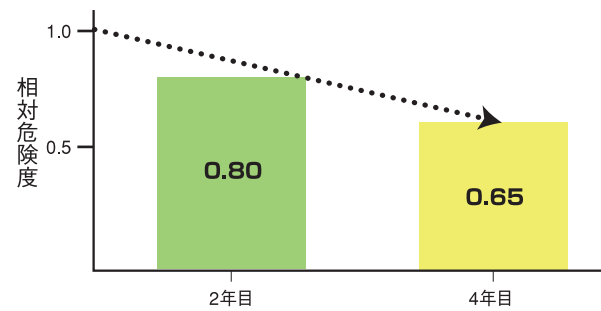
(2)L.カゼイ・シロタ株の大腸がん予防効果が 臨床試験で証明された!

L.カゼイ・シロタ株を投与したグループでは、腺腫の発生がL.カゼイ・シロタ株を投与しないグループに比べて、若干少なくなりました。この試験では発生した腺腫の異型度(正常細胞と比べてどれだけ形状が異なっているかを示す指標。軽度異型、中等度異型、高度異型の3段階があり、異型度が高くなるとがんに近づく。)についても調べています。ここでは、中等度以上の異型度を持った腺腫の発生を見たところ、L.カゼイ・シロタ株を投与した人の相対危険度は、2年目で0.80(20%のリスク低減)、さらに4年目では0.65ですから、35%も低減していました(図4)。

以上のことから、L. カゼイ・シロタ株は、大腸腺腫の異型の進行を抑える、つまりがん化を抑える効果のあることが認められ、大腸がん予防に効果のあることが明らかとなりました。

今後も詳細な解析を進めると同時に、試験参加者の長期経過観察を実施することによってL. カゼイ・シロタ株の効果を解明していく予定です。

図4 L.カゼイ・シロタ株による大腸腺腫の異型進行抑制効果



L.カゼイ・シロタ株が大腸腺腫の異型進行を抑える想定メカニズム

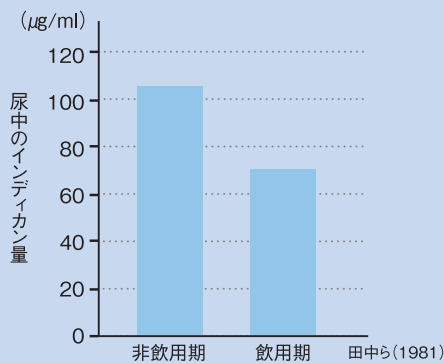
L. カゼイ・シロタ株が大腸腺腫の異型進行をどのように抑えているか、すべてが明らかになっていわけではないかもしれませんが、L. カゼイ・シロタ株が持つ整腸作用がかかわっていることは確実と言えるでしょう。

L.カゼイ・シロタ株は、生きてまま腸まで到達して腸内の有害菌の増殖を抑え、それらが作る有害物質(インドール等)の量を減らす(図A)、腸内の発がん物質を吸着して便と一緒に排泄する、またがん細胞などを撃退する免疫細胞(ナチュラルキラー(NK)細胞)を活性化することなどが明らか

かとなっています。(図B)

さらに、この試験でL. カゼイ・シロタ株を投与した人の便中の酪酸濃度が上昇することがわかりました。つまり、L. カゼイ・シロタ株が腸の中で作った乳酸を酪酸を作る菌がエサとして利用した結果、酪酸量が増えたのです。実は、酪酸には発がん促進物質の活性をなくしたり、がん細胞に細胞死(アポトーシスと言います)を誘導するなどの働きがあるといわれており、先の効果と併せて大腸がんの発生を防いでいる可能性が考えられるのです(図C)。

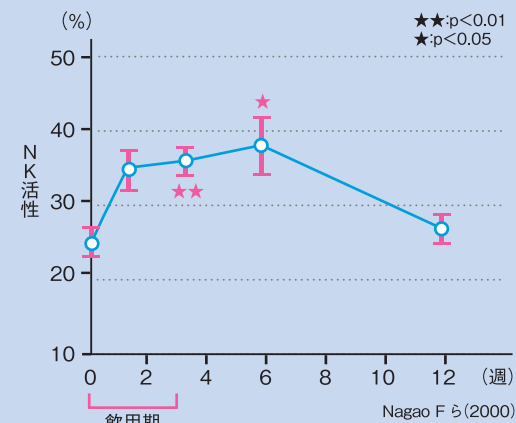
図A 腸内有害物質を減らす効果



L.カゼイ・シロタ株を飲むと、尿中のインディカン[※]の量が減少しました。

※インディカンは発がん促進作用のある有害物質が肝臓で変化したものです。

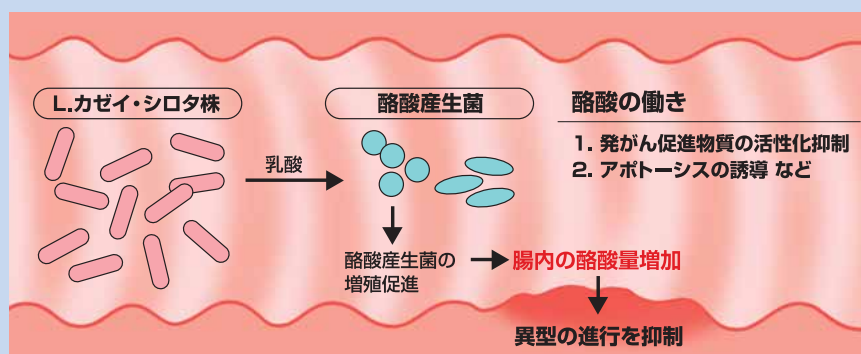
図B NK細胞の活性化効果



NK細胞の活性が低い人(免疫力の弱い人)にL.カゼイ・シロタ株を継続的に飲んでもらったところ、NK細胞の活性が上昇しました。

図C

L.カゼイ・シロタ株による大腸腺腫の異型進行抑制効果



参考資料

- 1) 厚生労働省「人口動態統計」
- 2) きょうの健康:増える大腸がん 40代から要注意、日本放送出版協会、58-69、(2007)
- 3) Ishikawa, H. et al.:Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. International Journal of Cancer,116,762-767,(2005)
- 4) 田中隆一郎他：乳酸産生菌のimplantation:腸内腐敗生産物の抑制、理研腸内フローラシンポジウム1「腸内フローラと発癌」、1、79-103、(1981)
- 5) Nagao, F. et al.:Effects of fermented milk drink containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on the immune system in healthy human subjects.Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry,64,2706-2708,(2000)
- 6) 石川秀樹:食生活によるがん予防、ヘルシストNo.181、8-12、(2006)
- 7) 石川秀樹:大腸がん予防には乳酸菌が有効、ヘルシストNo.160、2-6、(2003)
- 8) 石川秀樹:「大腸がん」のことがとてもよくわかる本、PHP研究所、(2007)

memo

本資料の無断転載、無断複製を禁じます。