

〔講座〕 台所の生化学：その2，癌になりやすい食品と なりにくい食品

三浦義彰* 斉田直美** 橋本洋子***

(平成6年12月8日受付)

要 旨

魚や肉を高熱にあてた部分には癌原性のあるアミンが生じる。この化合物は DNA と結合して変異をおこす可能性がある。一方、日常の食品の中でも発癌を抑制するものが知られている。ブロッコリー、緑茶、食物繊維などは安全性の高い食品であるが、緑黄色野菜中の β カロチンの発癌抑制効果は見直され始めたし、ニンニクに含まれる有機硫黄化合物群は発癌抑制作用があるといわれていたが、逆に癌細胞の増殖を促す作用物質もあるという報告もある。今回はこれらについての最近の見解を述べる。

Key words: 肉、魚のお焦げ、ブロッコリー、緑茶、食物繊維、ニンニク

I. 再び台所の生化学について

前回の「台所の生化学1」の執筆中に、杉村隆博士(がんセンター名誉総長)と電話で話していたら、同博士は自らの経験について「台所から書斎に魚を焼いた煙が入り込んで来た時、ふと魚のお焦げには発癌性があるのでは……」と考えたといわれた。この話は Weinhouse¹⁾ が数年前雑誌 Cancer Research (51巻14号1991)の表紙の説明にも述べているので、著者も知ってはいたが、改めて台所という場所は生化学研究のヒントに富む場所であることを認識した次第である。今回は魚のお焦げの話から始めよう。

II. 魚のお焦げには発癌性物質が含まれている

ローストした肉には発癌物質のあることを初めて報告したのはスウェーデンの科学者の E. M. P. Widmark²⁾ (1939年発行の Nature 所載)で戦中のため輸入されていないが、内容は馬肉をローストしてその抽出物をマウスの背中に塗ったら乳腺に腫瘍が出来たという報告である。杉村研究室の長尾等³⁾はこれとは独立にお焦げの

発癌性の研究を始めたのだった。

魚や肉の発癌性を持った化合物は、インドール環など異項環をもったアミノ酸や筋肉に含まれるクレアチニン、クレアチンなどを190°C以上に10分加熱すると生じて来る⁴⁻⁶⁾。魚を網で焼いた時に生じてくるのはイミダゾキノリン(IQ)、肉を炙った時にできるのはメチルイミダゾキノリン(MeIQx)が主なもので、10種類ほどの発癌性をもつ異項環化合物がマウス、ラット、サルなどに肝癌などをつくる^{7,8)}。ただ問題になるのはこれらの化合物の動物を用いての発癌実験はかなり多量の発癌物質を使っているの、日常の調理によって生じるお焦げに比べれば遥かに多量の物質を動物の餌に混入してみたものである。

こういった批判に対しての杉村等の意見は、DNA付加物の生成が重要な役をしているのではないかというのである。IQやMeIQxにチトクローム p450IA2 が作用すると、ヒドロキシアミンなどを経て、DNA付加物が出る⁹⁾。これは動物の発癌実験に用いたMeIQxの量よりもっと少ない量のMeIQxでも生成するから¹⁰⁾、これがヒトの発癌などの時に作用している可能性がある

* 千葉大学名誉教授(別刷請求先:文京区西片 1-8-17)

** 佐々木研究所附属杏雲堂病院

*** フリー、管理栄養士

Yoshiaki MIURA*, Naomi SAIDA** and Yoko HASHIMOTO***: Culinary Biochemistry: II. Carcinogenic Food and Cancer-preventive Food.

* Prof. Emeritus, Chiba University. ** Kyo-undo Hospital, Annex Hospital of The Sasaki Institute.

*** Dietitian

Accepted December 8, 1994

というのである。

杉村等の発見から既に約20年が経過している。その間に私たちの生活様式も変わり、マンションの生活ではもうもうと秋刀魚を焼く煙は近所迷惑になるから、煙を出さない料理法が工夫されてきている。むしろ現代では肉類のバーベキューが流行っているから、肉の方がクレアチン、クレアチニンの量が魚より多いので重要な問題になろう。(内臓にはクレアチニンが少ないので安全である。) この場合、肉の焼き方もウェルダンよりもレアの方が安全で、ハンバーグも190°C以下の温度で調理する方がよい¹¹⁾。

III. 発癌抑制にはどんな食品がよいのか

近頃のいわゆる健康雑誌には癌にならない食品として怪しげなものも登場している。これらについての患者さんからの質問もあるかも知れない。そんな時の答えに何か医学的な根拠があって勧められる食品だけを挙げてみよう。

1) 緑黄色野菜

一般に緑黄色野菜をたくさん食べると発癌のリスクが低下するといわれてきた。しかし、これも学者の言い分には最近微妙な変化がみられる。ハーバード大学の公衆衛生学部の栄養学者の Walter C. Willett は Science 誌上に “Diet and Health: What should we eat?” という論文¹²⁾を書いている。その中で食品ピラミッドというアメリカ農業省の推奨する食品群の絵があって、主食の穀類の次に ‘greens and dark orange vegetables’ をたくさん摂取するようにと述べている。以前は緑黄色野菜とあったのがもっともっと色の濃い実のある野菜が望ましいとされている。これは β -カロチンの多い野菜を指しているものと思われるが、 β -カロチンにも問題がないわけではない。フィンランドで行われた14500人の喫煙者に β -カロチンを与え、六年間の検査期間中に同数の対照群に比べ、18%も高い肺癌患者が生じたことが最近発表されている^{13,14)}。確かにこのデータは近頃の β -カロチンのブームに水をさすものである。

β -カロチンに代わってビタミン類で発癌抑制効果があるといわれて注目されているのは葉酸である¹⁵⁾。このビタミンは最初植物の葉から抽出されたのでラテン語の folium (葉) に因んで folic acid と命名された。(日本語訳は柴田承二博士が「医学のあゆみ」に執筆の際に三浦と相談して命名したのが最初である。) しかし、葉酸が多いのは緑黄色の葉菜よりもむしろ豆類である。いわゆる緑黄色野菜のうちで、発癌阻止効果のはっきりしているのはブロッコリーである。これはブロッコリーを

はじめアブラナ科の植物 (カリフラワー、芽キャベツなど) に含まれるスルフォラファンというイソチオシヤン化合物が、発癌毒性をもつ物質を無毒化する酵素のキノン還元酵素やグルタチオン-S-トランスフェラーゼを誘導する働きがあるからである¹⁶⁾。一般的にいえばイソチオシヤネート誘導体には発癌性をブロックする性質がある¹⁷⁾。このような発癌物質を無毒化する酵素群には大別して2種類あって、まず第一相酵素というのは発癌物質を処理する酵素でチトクローム p450 などがある。しかし、これらの中にはかえって強い癌原性を与えるものもあり(前述の IQ や MeIQx から DNA 付加物をつくる p450IA2 など)、あまり期待できない。第二相酵素はキノン還元酵素やグルタチオン-S-トランスフェラーゼなど癌原性物質を無毒化する有用な酵素が多い。この酵素を体内で誘導する物質を探せば有望な発癌抑制物質が見つかる可能性がある。この酵素群の簡易迅速定量法を開発したのは Talalay 等¹⁸⁾である。キノン還元酵素誘導能でみるとグラム当たりの強さはブロッコリーがとびぬけて強く、キャベツ、ちりめんキャベツ、カリフラワーがこれに次ぎ、ニンジン、ホウレンソウ、アスパラガスなどがそれに次ぎ、トマトは少し弱い。

アブラナ科の植物以外に有機硫黄化合物を多く含む食品としてはニンニク、ネギなどがある。Wattenberg 等¹⁹⁾は既に1989年にニンニク中の有機硫黄化合物に制癌効果を認めているが、さらにインド料理に使うスパイスの制癌作用について Unkrishnan 等^{20,21)}が研究し、これが癌の initiation の時期に主として働くものであることを Wargovich 等²²⁾が報告している。日本でも1989年頃から Fuwa 等の研究²³⁻²⁶⁾のアリキシンなど、あるいは Satomi²⁷⁾のシャルコン誘導体(硫黄は含まない)などのフラボノイドの抗癌作用が研究されている。しかし、Takada 等^{28,29)}は癌の initiation よりもっと遅い時期では、逆にニンニクの硫黄化合物は癌細胞の増殖を促進する働きがあるといっている。最近、オランダで12万人にニンニクが肺癌の予防になるのではないかという研究³⁰⁾が報告されているが、結果はむしろ否定的のようである。

2) 茶の発癌予防効果

茶をたてるのは台所ではなく居間だといわれそうだが、食品として茶を除外できないから、ここに取り上げる。緑茶、紅茶の発癌抑制物質の本態はエピガロカテキンガレートであろうということは多数の研究者の一致するところである³¹⁾。緑茶にも紅茶にもあるこの化合物は多数のフェノール性水酸基があって、抗酸化作用があり、発癌性のある過酸化物の生成を抑制することと、動

物実験では DNA のメチル化に関係して、DNA の複製を妨げることが証明された³²⁾。

茶に発癌予防効果があるなら、液体の茶を飲むより有効物質をより多く含む茶葉を食べた方が効果がある筈である。これについては多くの研究がなされている模様である³³⁾。それによると抹茶はエピガロカテキンガレート量が煎茶に比べて少ないようで、食べるなら上等な煎茶がよく、一食当たり2グラム程度を一日3回食べればおよそ700mg のエピガロカテキンガレートが摂取される。これはお茶として飲む場合の約5倍になる。抹茶は煎茶に比べてエピガロカテキンガレートは約8割しか含まれていないし、経済的ではないから、茶を食べるなら煎茶がよいそうである。

3) 食物繊維

繊維の多い食物は食物の腸内滞留時間を短縮する。そのために発癌性のある物質が腸粘膜に接触する時間が短縮されるから、大腸・直腸癌の発生が少なくなるという説を初めて言いだしたのはパーキット・リンホーマで有名な Denis Burkitt (1971)³⁴⁾ である。彼はアフリカ諸国での大腸・直腸癌が先進国に比べて少ないのは食物に繊維が多いためであることを強調している。たとえば、アフリカの学童とロンドンの学童について食物の腸内滞留時間をしらべてみると、前者は後者の1/2に過ぎない。英国の朝食にはつきものだった繊維の多いオートミールなどは、もう日常の朝食には使われなくなったのかも知れない。しかし、それ以上にアフリカの食物には繊維が多いと考えた方がよいのであろう。

食物繊維というのは数年前までは消化酵素で分解されず、水にも溶けないものが食品分析表に出ていたが、近年水溶性のペクチンなどの繊維が高コレステロール血症の治療に有効であることから、以前の繊維（セルロース、ヘミセルロース、リグニン、キチン、不溶性ペクチン）の他に水溶性ペクチン、植物ガム、海藻の多糖類、それにファイブミニなどの商品に入っている合成繊維なども食物繊維の中を含めることになった。そのため、食品の繊維総量が一挙に増して記載されている。（たとえば四訂食品成分表1994、女子栄養大学出版部など参照。この点、三浦の昔の講義等をお聞きのお医者さんは特に注意して頂きたい。）次の表には繊維の多い食品を挙げた。

この表でよくわかるように、食物繊維総量の多いのは海藻、茸などであり、水溶性の繊維の多いのは果実、豆類、ごぼうなどである。また、芋類を食べると腸内ガスの発生が多いのは繊維量が多いためというより、繊維に囲まれた澱粉が多く、繊維が澱粉の消化を妨げているが

表 100g の食品中の食物繊維量 g

食 品 名	水溶性繊維	不溶性繊維	総量
こめ (精白米)	0.0	0.8	0.8
ごはん (精白米)	0.0	0.4	0.4
こめ (玄米)	1.0	2.4	3.4
玄米フレーク	—	—	4.2
精麦 (強化押し麦)	4.1	4.0	8.1
食パン	0.4	1.9	2.3
フランスパン	0.9	1.9	2.9
オートミール	3.2	6.1	9.3
そば (ゆで)	0.5	1.5	2.0
中華麺 (ゆで)	0.5	0.8	1.3
じゃがいも (生)	0.1	1.0	1.1
さつまいも (生)	0.5	1.2	1.7
糸引きなっとう	2.3	4.4	6.7
大豆もやし	0.7	2.7	3.4
おから	0.3	9.5	9.8
あづき (ゆで)	0.8	11.0	11.8
こんにゃく (板)	0.1	2.1	2.2
干しがき	3.8	12.4	16.2
すもも (生)	0.4	1.2	1.6
干ししいたけ	2.1	40.4	42.5
干しのり	—	—	29.1
寒 天	—	—	80.9
ひじき	—	—	43.0
抹 茶	6.7	32.5	39.2

この表のデータは主として香川綾監修：四訂 食品成分表 1994、女子栄養大学出版部によったが、一部は食品会社のデータによったものもある。したがって、分析方法が異なる場合は比較は難しいから、この表は大体のめやすと考えて頂きたい。

大腸に食物が運ばれて、はじめて腸内細菌が繊維を分解し、ついで澱粉の発酵が細菌によっておこるためである。したがって、繊維を切断する料理法がガスの発生に影響を与える。すなわち、焼芋よりもマッシュポテトはガスの発生が少ないのである³⁵⁾。

一方、腸内細菌の種類には個人差が多く、かつ経口的に乳酸菌などを与えても、一日もたてばすぐに以前から存在した菌が繁殖して、乳酸菌などは少なくなってしまう。市販の乳酸菌の広告に「毎日、毎日ヤクルト」というのはこのためである。前述の三浦の実験でも被験者の中でメタンガスを大量に発生する人に乳酸菌を与えると一時はメタンが少なくなるが、乳酸菌の投与を中止するとすぐもとに戻ることが観察された。

古くから便通をよくするといわれているコンニャクの繊維量はさして多くはない。コンニャクが便通をよくす

るのは消化酵素で分解され難いコンニャクマンナン(グルコマンナン)があって、大腸まで消化されない状態で運ばれるからである。また外国で同じ目的のために使われる西洋すもも(プラムあるいはプルーン)は繊維としてはあまり多くはない。むしろ緩下剤としての有効成分はリンゴ酸や酒石酸らしい。これらの例に見られるように便通がよくなる食物には案外繊維の含量は少ないものもある。

食物繊維は直腸・大腸癌の発生率を低下させ、高血圧によいなどといわれているが、有効物質の特定は難しい。いわゆる食物繊維の中には雑多な炭水化物があるからである。したがって食品として製造販売ということになると品質を一定にすることが出来ない。そのような背景があってファイブミニのような合成の食物繊維を含む食品が登場して来たのである。

IV. おわりに

この文章を書いていると、いろいろの人から励ましとともに、こんな新聞記事や単行本を読みましたが、という質問を受けた。たとえばサメの軟骨を食べると癌が小さくなるそうですが、どんなものでしょう、という質問である。私の知る限りでは Science³⁶⁾ に出ていた記事で、もとアメリカ国立癌研究所にいた C. Simone が34%の患者に固形癌の縮小をみたという簡単な記事だけだから、なんともいえないと答えるほかない。癌については東西を問わず、少し疑わしいものも報道されるから、ここに挙げた癌の予防に役立つかも知れない食品は一種の信心のつもりで食べて欲しい。βカロテンなどもこの頃はたくさんのドリンク剤にはいつているが、これも量を過ぎさないことが、賢明であろう。

食品に含まれる化学物質による発癌抑制については1992年にワシントンで開催されたアメリカ化学会主催のシンポジウムの記録³⁷⁾が最近の研究の進歩を知るにはよい文献である。この文献など、柴田承二博士から植物成分の最近の研究について御教示を頂いた。またがんセンターの杉村名誉総長、若林部長から多数の文献を頂いた。記して感謝する次第である。

SUMMARY

When meat or fish is broiled, charred part contains various carcinogens which may bind to nucleic acids to form DNA adducts. Broccoli and garlic contain cancer-preventive organosulfur compounds. Green tea is also useful to prevent cancer. Fiber in food decreases the risk of colon and rectum cancer.

参考文献

- 1) Weinhouse S: Cover legend, *Cancer Res* 51(14) 1991.
- 2) Widmark EMP: *Nature* 143, 984, 1939. (この年の *Nature* は第二次世界大戦のため、日本に入荷していない。したがって本邦では閲覧は難しいので詳しく調べていない。)
- 3) Nagao M, Honda M, Seino Y, Yahagi T and Sugimura T: Mutagenicities of smoke condensates and the charred surface of fish and meat. *Cancer Lett* 2: 221-226, 1977.
- 4) Spingarn NE and Weisburger JH: Formation of mutagens in cooked foods, I Beef. *Cancer Lett* 7: 259-264, 1979.
- 5) Pariza MW, Ashoor SH, Chu FS and Lund DB: Effects of temperature and time on mutagen formation in pan-fried hamburger. *Cancer Lett* 7: 63-69, 1979.
- 6) Bjeldanes LF, Morris MM, Felton JS, Healy S, Struner D and Hatch FT: Mutagens from the cooking of food. III Survey by Ames/Salmonella test of mutagen formation in secondary sources of cooked dietary protein. *Fed Chem Toxic* 20: 365-369, 1982.
- 7) Ohgaki, H., Takayama, S. and Sugimura, T.: Carcinogenicities of heterocyclic amines in cooked food. *Mutation Res* 250: 399-410, 1992.
- 8) Sugimura T: Multistep carcinogenesis: A 1992 perspective. *Science* 258: 603-607, 1992.
- 9) Kato R and Yamazoe Y: Metabolic activation and covalent binding to nucleic acids of carcinogenic heterocyclic amines from cooked foods and amino acid pyrolysates. *Jpn J Cancer Res* 78: 297-311, 1987.
- 10) Yamashita K, Adachi M, Kato S, Nakagama H, Ochiai M, Wakabayashi K, Sato S, Nagao M, and Sugimura T: DNA adducts formed by 2-amino-3, 8-dimethyl imidazole [4, 5-f] quinoxaline in rat liver: dose-response on chronic administration. *Jpn J Cancer Res* 81: 470-476, 1990.
- 11) Sinha R, Rothman N, Brown B, Mark SD, Hoover RN, Caporaso NB, Levander DA, Knize MG, Lang NP and Kadlubar FF: Pan-fried meat containing high levels of heterocyclic aromatic amines but low levels of polycyclic aromatic hydrocarbons induces cytochrome p4501A2 activity in humans. *Cancer Res* 54: 6154-6159, 1994.
- 12) Willett WC: Diet and Health: What should we eat. *Science* 264: 532-537, 1994.
- 13) The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence

- nance of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 330 : 1029-1038, 1994.
- 14) Newak R: Beta-carotene: Helpful or harmful. *Science* 264 : 500-501, 1994.
 - 15) Hunter DJ, Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Rosner, Hennekens CH, Speizer FE, and Willett WC: A prospective study of the intake of vitamin C, E, and A and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 329 : 234-240, 1993.
 - 16) Zhang Y, Talalay P, Cho C-G and Posner GH: A major inducer of anticarcinogenic protective enzymes from broccoli: Isolation and elucidation of structure. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 2399-2403, 1992.
 - 17) Zhang Y, Kensler TW, Cho C-G, Posner GH and Talalay P: Anticarcinogenic activities of sulforaphane and structurally related synthetic norbornyl isothiocyanates. *Proc Natl Acad Sci USA* 91 : 3147-3150, 1994.
 - 18) Prochaska HJ, Santamaria AB and Talalay P: Rapid detection of inducers of enzymes that protect against carcinogens. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 2394-2398, 1992.
 - 19) Wattenberg LW, Sporn VL and Barany G: Inhibition of N-nitrosodiethylamine carcinogenesis in mice by naturally occurring organosulfur compounds and monoterpenes. *Cancer Res* 49 : 2689-2692, 1989.
 - 20) Unkrishnan MC, Soudamini KK and Kuttan R.: Chemoprotection of garlic extract toward cyclophosphamide toxicity in mice. *Nutr Cancer*, 13 : 201-207, 1990.
 - 21) Unkrishnan MC and Kuttan R: Tumor reducing and anticarcinogenic activity of selected spices. *Cancer Lett* 51 : 85-89, 1990.
 - 22) Wargovich MJ, Imada O and Stephens LC: Initiation and post-initiation chemopreventive effects of diallyl sulfide in esophageal carcinogenesis. *Cancer Lett* 64 : 39-42, 1992.
 - 23) Matsuura H, Ushiroguchi T, Itakura Y and Fuwa T: A furostanol glycoside from *Allium chinense* G. Don, *Chem Pharm Bull* 37 : 1390-1391, 1989.
 - 24) Koderu Y, Matsuura H, Yoshida S, Sumida T, Fuwa T and Nishino H: Allixin, A stress compound from garlic. *Chem Pharm Bull* 37 : 1656-1658, 1989.
 - 25) Nishino H, Iwashima A, Itakura Y, Matsuura H and Fuwa T: Antitumor-promoting activity of garlic extracts. *Oncology* 46 : 277-280, 1989.
 - 26) Nishino H: Process-induced cancer preventative factors in garlic. Abstracts of International Conference on Food and Cancer Prevention Univ E. Anglia, Sept. 1992.
 - 27) Satomi Y: Inhibitory effects of 3'-methyl-3-hydroxy-chalcone on proliferation of human malignant tumor cells and on skin carcinogenesis. *Int J Cancer* 55 : 506-514, 1993.
 - 28) Takada N, Matsuda T, Otoshi T, Yano Y, Otani S, Hasegawa T, Nakae D, Konishi Y and Fukushima S: Enhancement by organosulfur compounds from garlic and onions of diethylnitrosamine-induced glutathione-S-transferase positive foci in the rat liver. *Cancer Res* 54 : 2895-2899, 1994.
 - 29) Takada N, Kitano M, Chen T, Yano Y, Otani S and Fukushima S: Enhancing effects of organosulfur compounds from garlic and onions on hepatocarcinogenesis in rats: Association with increased cell proliferation and elevated ornithine decarboxylase activity. *Jpn J Cancer Res* 85 : 1067-1072, 1994.
 - 30) Dorant E, van den Brandt PA and Goldbohm RA: A prospect cohort study on *Allium* vegetable consumption, gallic supplement use, and the risk of lung carcinoma in the Netherlands. *Cancer Res* 54 : 6148-6153, 1994.
 - 31) 三浦義彰, 齊田直美: 見えてきた癌のプロフィールⅢ 篠原出版 pp. 145~150, 東京 1993.
 - 32) Shi ST, Wang Z-Y, Smith TJ, Hong J-Y, Chen W-T, Ho C-T and Yang CS: Effects of green tea and black tea on 4-(methylnitrosoamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone bioactivation, DNA methylation, and lung tumorigenesis in A/J mice. *Cancer Res* 54 : 4641-4647, 1994.
 - 33) 桑原和民: 緑茶有用成分の効率的摂取方法: 日本医事新報 3625 : 142-143, 1993.
 - 34) Burkitt DP: Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer Res* 31 : 3-13, 1971.
 - 35) 三浦義彰, 児玉桂三: 食餌と腸内ガスとの関係について, 栄養と食糧 2 : 149-152, 1949.
 - 36) Marshall E: Shark cartilage, bee pollen, and antineoplaston. *Science* 265 : 2001-2001, 1994.
 - 37) Huang MT, Osawa T, Ho CT and Rosen RT: Food phytochemicals for cancer prevention I. pp. 427, American Chemical Society, Washington DC, 1994.