

総 説

咀嚼とがん予防

唾液による活性酸素消去の研究から

西岡 一

同志社大学工学部生化学研究室

1. 唾液研究の背景

がんは現代人の最大の不安である。日本人の死因1位であり、年間21万人以上、毎日約580人がその犠牲となっている。21世紀の初頭には、年間30万人を超える犠牲者が予想されている。筆者は、約20年前に環境発がん物質の研究に身を投じた。

当時、われわれはひそかに、がんは今世紀中に征服できると思っていたが、この見通しはかなり甘かったようである。

これまでの精力的な研究によって、がんの最大の原因は環境発がん物質であるとは明らかである。従ってがんを予防するためには、これらの発がん物質を環境から除外するか、人体への影響を何らかの方法で消去することであろう。確実に予防法があれば、誰でも実行したいが、有効で簡単な方法はないものであろうか。

大気や水質の汚染の中には発がん物質が含まれていることがわかっており、これらに対するさらに厳しい規制が必要である。しかし最も密接な関係があるのは食べ物であることが指摘されてきた。とくに現代になって急に多種、大量使用されてきた食品添加物や農薬、それに外国からの輸入農産物に使用されているポストハーベスト剤（出荷時に使用される薬剤）などの人工化学物質が注目されてきた。

一方、産業は化学物質を多用するほど利益を得る体質を持っている。たとえば、食品産業は、食品添加物を使用すれば、大量生産が可能になり、全国のスーパーに流通させて確実に利益が得られるのである。人体に異物で、先祖代々、誰も体に入れたことの無いものが、今、私たちの体を汚染している。もし、その中に発がん性のものがあればこの民族集団のがんは確実に増加するであろう。

ところが「食品添加物の発がん性騒ぎ」は年中

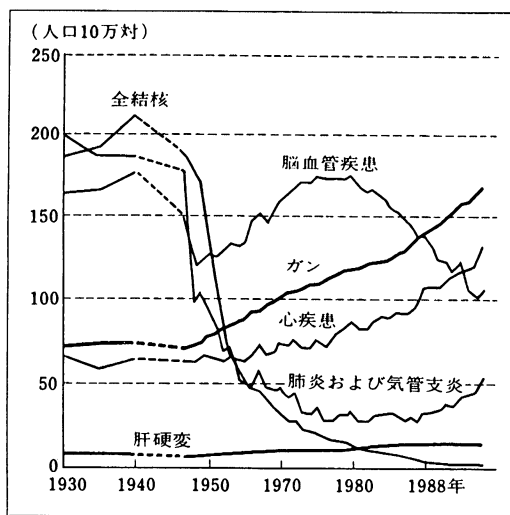


図1 日本人の死因の変化 (人口動態統計から)

行事化している。なかでも、昭和41年に指定され、わが国だけで9年間使用され、発がん性のため昭和50年に禁止された殺菌剤AF-2は忘れることはできない。日本人は、魚肉ハム、ソーセージ、豆腐などを通じてこの物質を9年間で約100トンも体に入れたのである。

私は、現在の日本人のがんにこの物質が大きく関わっていることを無視できないと思っている。禁止されたのは、「危険だ」との判定が下されたからであるが、その危険は15年以上遅れてくるのであるから、今、そしてこれからがその正念場であろう。AF-2を使用して大きな利益をあげたのは、巨大化しつつあった食品産業であり、国民は因果関係が不明のままその犠牲になる可能性がある。

他にも、輸入カンキツ類の防カビ剤OPP、食用油などの酸化防止剤BHA、漂白、殺菌剤の過酸化水素、パンやねり製品に使用される臭素酸カ

リウムなどの食品添加物が、動物実験で発がん性があることが証明されている。しかしこれらは理由が明らかにされないまま、禁止されずに、今なお使用が認められている。それに食の国際化とともに食品添加物の数は増える一方である。今年は赤色40号など7品目が新指定された。

2. 発がん物質のあぶりだし

考えてみると20世紀の後半は、人類始まって以来、猛烈な数と量の新人工化学物質が開発された異常な時代である。これらは産業に巨大な利益をもたらすことになるので、その開発競争は激烈を極めてきた。すでに約200万種、さらに毎年5万種が開発されてくる状況である。これらの発がん性試験は極めて重要である。しかし、動物実験には、一物質当たり何千万円も必要であり、2年間もかかるのでお手上げである。

そこでバクテリアに化学物質を与えて、突然変

表1 発がん性食品添加物とその周辺の年表

'91	'88	'86	'83	'82	'81	'80	'79	'78	'76	'75	'74	'73	'72	'71	'69	'68	'66	'65
●7品目新指定●食品添加物表示改正	●天然添加物基準づくり開始	●チェルノブイリ原発事故	●食品添加物新11品目指定●BHA禁止延期 ●おこげ発がん性説否定される	●臭素酸カリウムの発がん性指摘●BHAに発がん性指摘・禁止告示	●がん、死因の1位に	●OPP発がん性報告●天然添加物の実態調査	●がん予防12条発表	●OPP新規指定	●食用赤色2号(着色料)に発がん性が指摘され、米国で使用禁止●臭素酸カリウム発がん性報告	●おこげ発がん物質説登場	AF2の発がん性を発見●AF2禁止	●サツカリン、海外から発がん性が報告され、使用禁止。が、漬物業界などの要望ですぐ再指定●厚生省「AF2安全宣言」	●食品衛生法改正	●AF2に強い変異原性を発見	●チクロ(甘味料)使用禁止	●ズルチン(甘味料)使用禁止	●タール系色素(7品目)使用禁止	●AF2認可

表2 日本人のAF-2摂取量

日本におけるAF-2の使用基準および1日当たり推定平均摂取量	AF-2の使用基準 (mg/g)	食品摂取量 (g/日) 1971年度国民栄養調査	AF-2の摂取量 (mg/日)
魚肉ハム・ソーセージ	0.02	3.6	0.072
食肉ハム・ソーセージ	0.005	8.6	0.043
とうふ	0.005	33.0	0.165
魚介ねり製品	0.0025	11.8	0.0295
計			0.3095

異が起こるかどうかを調べる方法が登場した。発がん物質の多くはバクテリアに突然変異を起こす性質があるからである。この性質を変異原性と呼ぶが、これを目印にして、環境の化学物質をふるいにかける。この方法だと一つの物質について3000円くらいしかかからず、しかも2、3日で結果が判明する。現在、この方法による発がん性物質

のあぶりだし大作戦が世界中で展開中である。私の研究室でも、この20年、この作戦に懸命に取り組んできた。

この作戦が展開するなかで、必ずしも人工的なものではなく、天然にもともと存在したり、自然に生じるものにも疑わしいものがあぶりだされてきた。一部のカビが作るアフラトキシンという猛

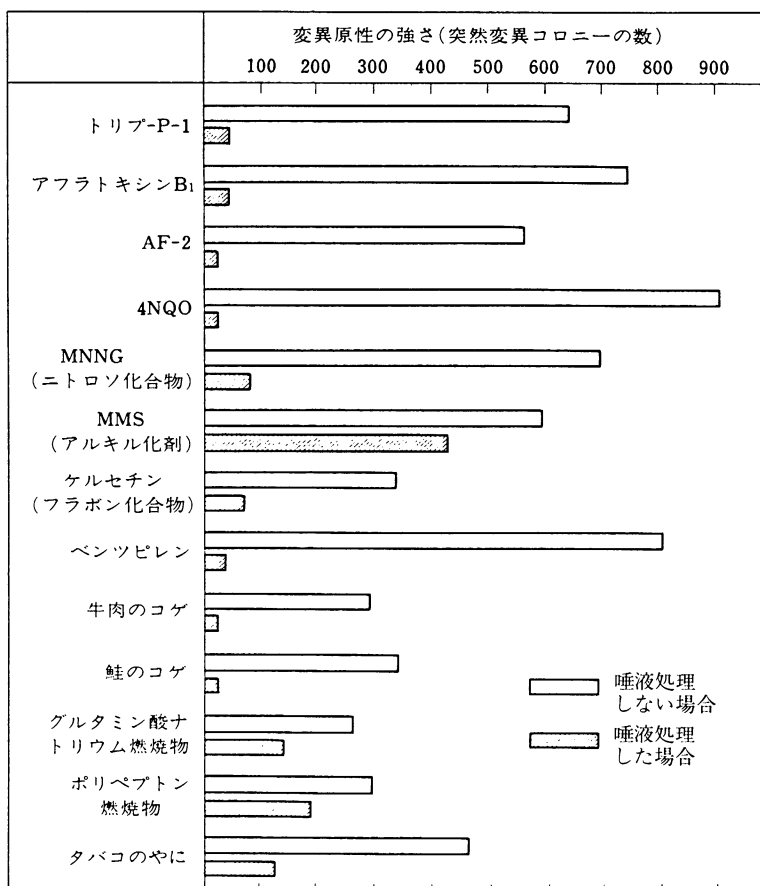
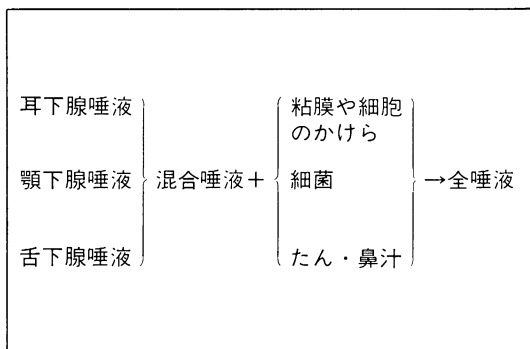


図2 発がん物質の変異原性に対する唾液の消去効果

表3 唾液とは



毒やわらびなどに発がん性があることが知られていたが、これらもこのあぶりだして、やはり陽性となり、「なるほどやはり」ということになった。

しかし、魚や肉の焼きこげがあぶりだされたときは、誰もが驚いたものである。この正体はたんぱく質の成分のアミノ酸が焼けてできるものであることもわかり、なかでもトリプトファンやグルタミン酸が加熱されたときにできるトリプP-1やゲルP-1が注目された。

しかし、私にはふに落ちないことであった。発がん物質がそれほど多く天然に存在しているのなら、人はもっと昔からがんに苦しんできたはずであるからである。しかし、がんは明らかに現代に入り、工業化が進んで激増している。だから天然のものが、現代人を恐怖におとしめているがんの主な原因だとはとても思えないのである。

食べ物の中の発がん物質は、まず口から入る。口は食物の関所である。口の中で食べ物のいろいろな成分は、唾液と混じることになる。そこで、よく知られた発がん物質に唾液を加えるとどう変化するかを調べることを思いついた。

3. 目を見張る毒消し作用

研究室の数人がチームを組んでこれに取りかかった。発がん物質の変異原性を目印にして、これに唾液を加えるとその強さがどう変化するかを調べるわけである。変異原性は大腸菌やサルモネラ菌の前進突然変異や復帰突然変異を目印にする。

発がん物質としては、食品添加物AF-2、食品中に含まれるニトロソアミン、おこげの成分トリプP-1、カビ毒のアフラトキシン、大気汚染の元凶ベ

ンツピレン、有名な4NQO、工業薬品であるアルキル化剤MMS、ワラビ毒のフラボン化合物、それにタバコのやに、牛肉や鮭のこげ、加熱処理したグルタミン酸ナトリウムなど、多数のものについて実験した。

最初の結果が、トリプP-1で得られた。驚くべきことに、唾液で処理されたトリプP-1の変異原性はほぼ完全に消えていた。私たちは最初目を疑った。しかしこの時点ではまだ、この現象はトリプP-1にだけ有効なのだろうと思っていたのである。ところがアフラトキシンをはじめベンツピレンも、AF-2も、ニトロソアミンも、唾液によってその毒性が完全に、またはほとんど消去された。この毒消し効果はほとんどの発がん物質に及んでいたのである。

唾液の毒消し効果には、約30秒かかったが、その強さは目を見張るものであった。天然物にも人工化学物質にも有効なのである。

4. そのメカニズムは

ではこの毒消しのメカニズムは何であろうか。これを明らかにするため、唾液に含まれている各成分が1つずつ検討された。

まず、10数種類の酵素に注目した。このなかで、アミラーゼ、マルターゼ、リパーゼなどの消化酵素は、栄養を消化したり、分解したりする役割を果たしている。これらについて調べていくうちに、ペルオキシダーゼという酵素が浮び上がった。

唾液には、他にもビタミンやホルモンなども含まれているが、この酵素こそ、毒消し劇の主役を演じていることが判明した。ペルオキシダーゼは、唾液には比較的多く含まれているが、この酵

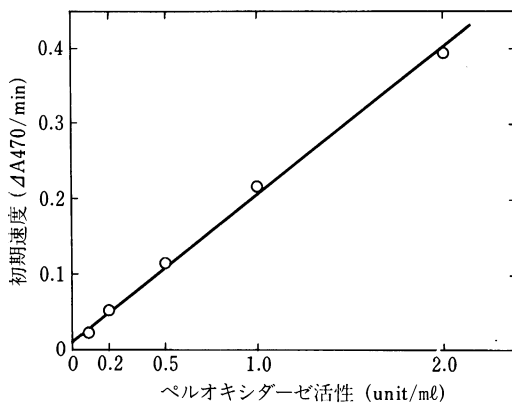


図3 ペルオキシダーゼ活性と酸化初期速度との関係(pH7.0, 25℃)

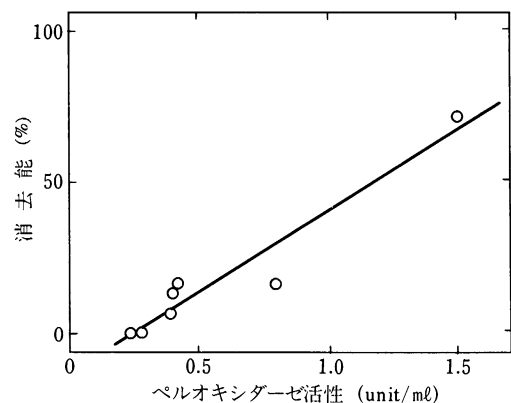


図4 ペルオキシダーゼ活性と個人の唾液のトリプP-1の変異原性消去能との関係

素が一体どんな働きをしているかについては、これまであまり知られていなかった。

5. ペルオキシダーゼとは

ペルオキシダーゼは、一般に、 H_2O_2 などの存在下で各種水素供与体の酸化を触媒する酵素で、この水素供与体には、モノミアン類、ポリアミン類、モノフェノール類、ポリフェノール類、ロイ

コ色素、アスコルビン酸、チトクロムCなどがある。

西洋ワサビのペルオキシダーゼ (HRP) を用いて実験しても、確かに各発がん物質はその変異原性を消失した。一方、唾液中に含まれるペルオキシダーゼをはじめとし、動物性ペルオキシダーゼには、ヘムの解離がないといわれており、唾液による不活性化は、極微量存在しうる過酸化物や

表4 刺激、無刺激唾液の成分

成 分	単 位	無 刺 激	刺 激
pH		5.0~8.0	6.2~7.6
Na	mmol/ℓ	6.2±0.46	26.4±11.8
K	//	21.6±0.20	19.7±3.9
Ca	//	1.56±0.06	1.48±0.04
Mg	//	0.21±0.01	0.15±0.04
Cl	//	17.40±1.40	29.0±8.8
リン酸	//	6.14±0.61	
SCN (喫煙者)	//	1.3	
SCN (非喫煙者)	//	0.35	
I	μmol/ℓ	0.8	
F	//	1.5±0.68	0.56±0.25
Cu	//	5.03±0.4	4.1
Co	//		0.41
タンパク質	g/ℓ	1.4~6.4	1.8~4.2
アミラーゼ	//	0.38±0.08	
	JU/ℓ	352×10 ⁶	
リゾチーム	mg/ℓ		3.7~625
酸ホスファターゼ	U/ℓ		5~150
アルカリホスファターゼ	//		0.25~11.1
α-L-フコシダーゼ	//		520±220
β-N-アセチル-D-グルコサミニダーゼ	//		9.580±3,100
GOT	//		27.500±20,200
GPT	//		12,500±9,900
カルボニックアンヒドラーゼ	K/ℓ		21.00
リパーゼ	U/ℓ		11.8±5.75
スルファターゼ	//		1.91±1.06
ペルオキシダーゼ	//	1.85±1.07	2.79±1.16
カリクレイン	//		777×10 ³
グルコース	mmol/ℓ	0.055	0.056
乳 酸	//		0.01~0.06
クエン酸	//		0.004
アンモニア	//		4
尿素	//	3.22	2.17
尿酸	//	0.09	0.18
アスコルビン酸	μmol/ℓ	10.4±4.3	4
チアミン	μg/ℓ	7	
コリン	//		15
リボフラビン	//	50	
ニコチン酸	//	30	115
ビタミン B ₃	//	600	6
パントテン酸	//	80	88
ビオチン	//	0.8	
ビタミン B ₁₂	//		3.3
ビタミン K	//	15	
パロチン	//	12.9	10~20
ブチアリン	//	6	8.1
(M±SD)			

H₂O₂により酵素的に行われているものと考えられる。そこで、実際に唾液中に含有するペルオキシダーゼの活性を測定することを試みた。基質としてグアイヤコールを用い、H₂O₂存在下でのペルオキシダーゼの触媒作用により酸化され生成するテトラグアイヤコールを470nmの波長の吸収により測定する方法を用いた。

酸素活性の測定は、反応初期段階における反応速度、すなわち、単位時間あたりの吸光度の変化による方法と、一定時間反応後の物質生成量、すなわち、ある一定時間後の吸光度による方法があ

る。酵素反応速度は、基質濃度、酵素濃度、温度、pHなどに依存しており、唾液に含有するペルオキシダーゼ濃度を考慮し、グアイヤコール、H₂O₂濃度を決定した。

酸素活性を測定する場合、できる限り初期の反応速度、すなわち、直線性の得られる範囲での傾きを測定する必要がある。初速度(ΔA/min)とHRP活性(unit/ml)の関係を調べると、ほぼ直線を示しており、個人の唾液のペルオキシダーゼ活性測定の検量線とした。検量線により、個人の唾液のペルオキシダーゼ活性を測定するとともに、

表5 各提供者の唾液のペルオキシダーゼ活性とトリプP-1の変異原性消去能

提供者	ペルオキシダーゼ活性 (μm/min)	消去能 (%)
1	0.66	NT
2	0.40	13
3	0.34	NT
4	0.28	0
5	0.23	0
6	0.41	16
7	0.79	16
8	0.39	6
9	1.51	71
10	0.39	6

NT: Not tested

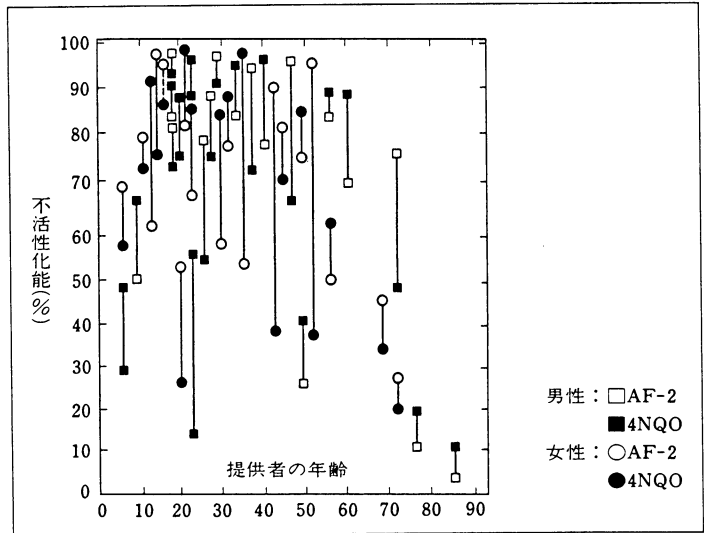


図4 40人の各唾液提供者の年齢および性別とAF-2および4NQOの変異原性に対する消去能の関係

表6 毒消し力による唾液のランキング

ランク	過酸化水素分解力*	ペルオキシダーゼ活性	評価	コメント
A	60以上	++++	強強い唾液	極めて優秀な唾液です。これまで同様、よく噛んで食べましょう。
B	40~60	+++	やや強い唾液	優秀な唾液です。今よりも少し良く噛んで食べましょう。
C	20~40	++	平均的唾液	普通の唾液です。食べ物を一口入れたら少なくとも30回は噛みましょう。
D	10~20	+	やや弱い唾液	少し毒消し力が弱い唾液です。人より多い目に噛みましょう。
E	0~10	±	弱い唾液	ちょっと心配な唾液です。人一倍時間をかけてよく噛みましょう。

* 10% H₂O₂の殺菌力を低下させる割合 (%)

トリプP-1の変異原性を不活化する能力を調べ、その関係について検討した。

ヒト唾液中のペルオキシダーゼ活性は、HRP活性の0.2~0.5unit/mlに相当し、中には、1.5unit/mlという強い活性を示す唾液もあった。またトリプP-1の不活性化能とはほぼ相関関係が得られた。このことは、ペルオキシダーゼが唾液による変異原不活化の機構に大きな役割を果たしていることを示唆する。すべての変異原に関して適応できるかどうかは、なお検討を要するが、個人の唾液の不活性化能を推定することができると思われる。

ペルオキシダーゼ活性の低い唾液を分泌する人はある種の発がん物質を不活化しない状態で胃腸などの消化器官に送り込む可能性が高い。だからといってただちにこの人ががんになりやすい体質だと判定するためには、なお多くの研究が必要である。また、最近、われわれの研究で、同一提供者でも、唾液採取時の体調によりペルオキシダーゼ活性が変化するという結果も得られた。

6. 活性酸素を消去する

ペルオキシダーゼは本来、活性酸素を消去する酵素である。そして活性酸素は、私たちの健康のあらゆる所で重大なかかわり合いを持つものとして、現在、極めて注目されている。特に、発がん、老化、動脈硬化、糖尿病、心臓病などと密接に関係することが判明している。

活性酸素には、 O_2^- 、 H_2O_2 、 $-OH$ など不安定な酸素ラジカルがよく知られているが、その他にも過酸化脂質なども含まれ、私たちの生体内で常時普遍的に生成している。これらは酸素分子と水分子との間で、不安定な状態で存在し、反応性に富み、たとえば細胞のDNAの一重鎖切断を行い、突然変異や発がんのきっかけとなる。ただし生体細胞には、これらを効率よく消去する頼もしい酵素たちがいる。カタラーゼ、SOD（スーパーオキシドディスムターゼ）そしてペルオキシダーゼである。

私たちの研究室では、遺伝子工学の手法を用いて、さまざまな活性酸素に対する消去系を遺伝的に欠損する大腸菌の菌株を作成した。これらを活用することによって、あらゆる物質の活性酸素生成を調べたり、また逆にその消去系を検索することができる。この実験系を活用して、発がんのイニシエーターとなる多くの発がん物質が活性酸素を生成していることを見いだした。さらに発がん促進物質として知られる多数のプロモーターもまた活性酸素を生成していた。従って、これら各種

の活性酸素をいかに消去するかが、がん予防の決め手になる可能性が高い。

私たちの実験系で、AF-2やトリプP-1など、さまざまな発がん物質は活性酸素生成物質であることを突き止めた。だから唾液の毒消し作用とは、つまるところ、活性酸素を唾液のペルオキシダーゼで消去していることになる。だから、よく噛んで食べれば、唾液が活性酸素を消去し、がん予防につながると思われる。

唾液に発がん性の毒を消す力があることがわかったのは、発がん物質におびえるわれわれにとって大きな福音であった。その毒消しのカラクリもわかってきた。次の疑問は、はたして誰もが同じくらいの強さの毒消し力を持っているのだろうか、ということであった。これを知るためには、多数の人々の唾液の提供が必要であった。私は大学で多数の学生に講義している。そこで学生諸君に唾液の提供を呼びかけたところ、たちまち男女多数の提供者があった。また、彼らの家族からも提供を受けた。こうして、各年齢層の提供者を約400人を得ることができたのである。研究の結果、唾液の毒消し力には個人差があることが明らかになった。

また年齢にも関係があることがわかってきた。55歳を過ぎるころから下り坂になりはじめ、高齢者は一般に毒消し力が弱いという傾向が認められたのである。ということは、高齢者ほど発がん物質への防御力が弱まっているとも言える。

若い人のなかにも毒消し力の弱い人がいる。強い人の唾液中のペルオキシダーゼは明らかに多く、弱い人では少ないことがわかったのである。唾液のペルオキシダーゼの活性を感度よく、簡単に測定するための機械も試作した。その方法は、光の吸収を利用する、蛍光分析法と呼ばれるものを応用したものである。

7. がん予防の原点

昔の人と比べると現代人は、あまりかまなくなってきたようだ。まず、現代人は忙しすぎて、ゆっくり食事しなくなっている。それに、白米を常食するようになったことも一因だ。白米のご飯は5回もかめば、糊のように食道を流れていくからである。また、加工食品にも責任があるようである。メーカーは、売りやすいからであろうが、かまなくてもよい軟らかい加工食品ばかりつくっている。それに学校給食も考えられる。給食時間は20分。先割れスプーンで犬食い。こんなことをしていると、子どもがかまなくなるのは、当たり前である。

ここでかむ効能を考えてみよう。まず第1にがん予防である。私たちの研究結果はその理由を示している。私は「1口30回の会」をつくり、多くの人に入会を呼びかけている。誰でも入会可能で、もちろん無料である。会則は1口食べ物を口に入れたら少なくとも30回かむこと。これだけである。第2には、歯を丈夫にすることである。理由は歯医者さんが一番よくご存じである。第3は、脳卒中の予防が考えられる。首から上の血液の循環がよくなるからであろう。第4には、肥満予防にもよいと言われている。よくかめばあまり食べられないからである。その他、いろいろあるが、どれも健康によいことばかりである。

文献

- 1) H. Nishioka et al: "Human saliva inactivates mutagenicity of carcinogens " *Mutation Research* , 85 , 323 (1981)
- 2) H. Nishioka et al : "Antimutagenic activity of human saliva and serum . *Environmental Carcinogens* " , CRS Press 77 (1983)
- 3) 西岡 一、他：人体における変異原の抑制－唾液と血液による不活性化、トキシコロジーフォーラム、6, 590 (1983)
- 4) 西岡 一、他：ヒト唾液および血液の変異原不活化とペルオキシダーゼとカタラーゼ、環境変異原研究、6, 215 (1984)
- 5) 西岡 一：「あなたの噛む長寿学」－「1口30回の会」会員募集中、クレス生活科学部 (1991)