

癌免疫と微量元素

荒川 泰昭

静岡県立大学 公衆衛生学・生体衛生学

Cancer Immunity and Trace Elements

Yasuaki Arakawa

Department of Hygiene & Preventive Medicine, Faculty of Health Sciences,
The University of Shizuoka,
52-1 Yada, Shizuoka-shi, Shizuoka 422-8526, Japan

Abstract

In this article, the connection modes between cancer immunity and trace elements are reviewed, with a focus on the three wide fields of the carcinogenesis, the tumor progress and the tumor suppression, as an immunoenvironment surrounding the tumor, on the basis of recent data. The table of contents is as follows: Introduction, 1. The Carcinogenesis and Trace Elements, 2. The Progress of Tumor and Trace Elements, 3. The Suppression of Tumor and Trace Elements, Conclusion.

To sum up this article, there are several aspects in the connection mode of trace elements with cancer immunity. In the field of carcinogenesis, there are two cases as follows; 1) the induction of the facility of carcinogenesis by the disorder in the general intracellular metabolism, the disorder in the activation modulating systems of enzyme, hormone, cytokine etc which are induced by the deficiency or the excessive exposure of trace elements and the disorder in the immune response. 2) under the conditions rising the carcinogenic sensibility, the induction of carcinogenesis by cancer-causing substances (carcinogenic trace elements etc)-induced several DNA damage and the functional injury of a gene associated with proliferation/differentiation. In the field of the tumor progress, there are several cases as follows; 3) with the progress of tumor, a break-down of essential roles of trace elements in an immunity system. Conversely, 4) the promotion of tumor progress by this break-down. Further, 5) an increase in the demand of certain trace elements needed for the proliferation of cancerous cells or 6) an increase in the level of certain trace elements acting suppressively on the proliferation of cancerous cells. In the field of the tumor suppression, most of cases are 7) the action as an anticancer agent administered from the outside of a body, except for the suppression of proliferation of tumor cells by zinc-deficiency and selenium-deficiency and by accumulation of aluminum at the tumor site.

Key Words : 癌免疫、微量元素、発癌、癌進展、制癌、制癌剤
cancer immunity、trace elements、carcinogenesis、tumor progress、
tumor suppression, anticancer agent

連絡先：荒川泰昭

静岡県立大学 52-1 (〒422-8526)
静岡県立大学・食品栄養科学部・公衆衛生学
研究室
大学院・生活健康科学研究科・生体衛生学研究室
TEL&FAX: 054-264-5563
E-mail: arakawa@u-shizuoka-ken.ac.jp

はじめに

“癌免疫”の領域は細胞生物学、免疫学などの全てを包含する広範な生命科学そのものであり、これにかかわる微量元素の領域もまた同等に広範である。したがって、このような広領域の癌免疫に対する微量元素の役割や作用について論ずる場合も自ずとその研究対象は生物学全般を含むことになり、与えられた紙面内で

全てに言及することは難しい。本稿ではこの“癌免疫”を癌を取り巻く免疫環境として発癌、癌進展、制癌の3つの広領域で捉え、それぞれの領域における微量元素のかかわり方を現在までに得られている知見をもとにまとめてみた。“癌免疫”における微量元素のかかわり方には図1に示すように数多くの局面がある[1,2]。

1. 発癌と微量元素

発癌領域における微量元素のかかわり方には大別して2つある。1つは微量元素の欠乏あるいは過剰により

体内微量元素のホメオスタシスが崩れ、一般細胞内代謝能や酵素、ホルモン、サイトカインなどの活性化能が抑制あるいは亢進され（活性発現調節機構の乱れ）、免疫応答に異常・混乱を生じ（免疫応答の乱れ）、易癌性となる場合であり[1-10]、他の1つはこうした発癌感受性が亢進した状態のもとで、癌原性物質（発癌性微量元素など）（表1）により種々のDNA障害が発生し、そのあるものが細胞増殖や分化にかかわる遺伝子機能を破壊あるいは変化させ、発癌へと結びつく場合である（図2）。とくに、微量元素による癌化を細胞周期の

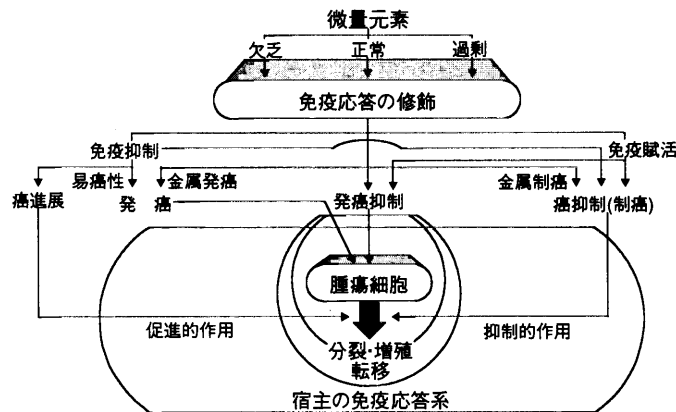


図1 癌免疫と微量元素

表1 微量元素のもつ発癌活性

微量元素	ヒトにおける発癌性		動物における発癌性		染色体異常		金属の化学形態	
	疫学的証明	所見	実験動物	金属	組織培養細胞	金属		
Cr	有	肺癌	ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 腔注), マウス, ラット(吸入)	Cr, Cr(3価), Cr(6価), Cr(6価)	肉腫(注射部位), 肺癌	ハムスター-BHK-21細胞, ハムスター胎児細胞, ヒト末梢血リンパ球	Cr(6価), Cr(6価), Cr(6価), >>Cr(3価)	Cr(3価): CrCl ₃ , Cr(NO ₃) ₃ , Cr ₂ O ₃ , Cr(6価): K ₂ Cr ₂ O ₇ , CaCrO ₄ , CrO ₃
Ni	有	肺癌, 鼻腔癌	ネコ, ハムスター, マウス, ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 腔注), モルモット, ラット(吸入), ラット(静注)	結晶型Ni, 脂溶性Ni, 結晶型Ni, 脂溶性Ni, 脂溶性Ni	肉腫(注射部位), 肺癌, 各種臓器癌, 肉腫	ラット胎児筋肉	結晶型Ni	水溶性Ni: NiCl ₂ , NiSO ₄ , 水不溶性Ni: 非晶形型: NiS, Ni, 結晶形型: α-Ni ₃ S ₂ , NiS, NiO, 脂溶性Ni: Ni(CO) ₄
As	有	皮膚癌	けっ歯類(経口)	As, As(3価), As(5価)	—	ヒト白血球, ヒト胎児二倍体細胞(W138, MRC-5), ヒト末梢血リンパ球	As(5価), As(3価), As(3価)>>As(5価)	As(3価): NaAsO ₂ , As ₂ O ₃ , AsCl ₃ , As(5価): H ₃ AsO ₄ , Na ₂ HAsO ₄ , As ₂ O ₅
Be	不十分	—	マウス, ウサギ(静注), サル, ラット(吸入)	Be(2価), Be(2価)	骨肉腫, 肺癌	ヒト末梢血リンパ球	Be(2価)	Be(2価): BeO, BeCO ₃ , BeSO ₄ , BeHPO ₄ , BeSiO ₃
Cd	不十分	—	マウス, ラット(筋注, 皮下注), ニフトリ(毒丸内)	Cd(2価), Cd(2価)	肉腫(注射部位), 毒丸Leydig腫瘍, 毒丸・奇形腫	ラット胎児細胞, チャイニーズハムスター線維芽細胞, ヒトリンパ球, ヒトリンパ球, ヒト線維芽細胞	Cd(2価), Cd(2価), Cd(2価)	Cd(2価): CdCl ₂ , CdSO ₄ , CdS, CdO
Pb	不十分	—	マウス, ラット(経口, 腔注, 皮下注), マウス(経口), ヒト	Pb(2価), Pb(2価), Pb	腎癌, 毒丸癌, 染色体異常, リンパ球中染色体異常	チャイニーズハムスター培養細胞, ヒトリンパ球, チャイニーズハムスター培養細胞	Pb(2価), Pb(2価), Pb(2価)	Pb(2価): Pb ₃ (PO ₄) ₂ , Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ , Pb(C ₂ H ₃ O ₂) ₂ , Pb(CH ₃) ₂
Fe	不十分	—	ハムスター, マウス, ラット, ウサギ(筋注, 腔注, 皮下注)	Fe(有機)	肉腫(注射部位)	—	—	Fe(2価): FeSO ₄ , Fe(有機): Fe-炭化水素
Co	未	—	ラット, ウサギ(筋注, 皮下注, 骨内)	Co(2価), Co	肉腫(注射部位)	—	—	Co(2価): CoS, CoO, CoCl ₂
Ti	未	—	ラット(筋注), ラット(筋注)	Ti(有機), Ti(粉末金属)	肉腫(注射部位), 線維肉腫, リンパ肉腫	—	—	Ti(有機): Ti(C ₂ H ₅) ₂
Zn	未	—	ニフトリ, ハムスター, ウスラ(毒丸内注), ラット(毒丸内注), ラット(毒丸以外より投与)	Zn(2価), Zn(2価), Zn(2価)	毒丸奇形腫, 精上皮腫, 腺癌, 奇形腫	—	—	Zn(2価): ZnCl ₂ , ZnSO ₄ , ZnO ₃
Se	未	—	けっ歯類, けっ歯類	Se(6価), Se(4価), Se(6価)	肝癌	ヒト末梢血リンパ球	Se(4価), Se(4価), >>>Se(6価)	Se(4価): Na ₂ SeO ₃ , H ₂ SeO ₃ , SeO ₂ , Se(6価): Na ₂ SeO ₄ , H ₂ SeO ₄

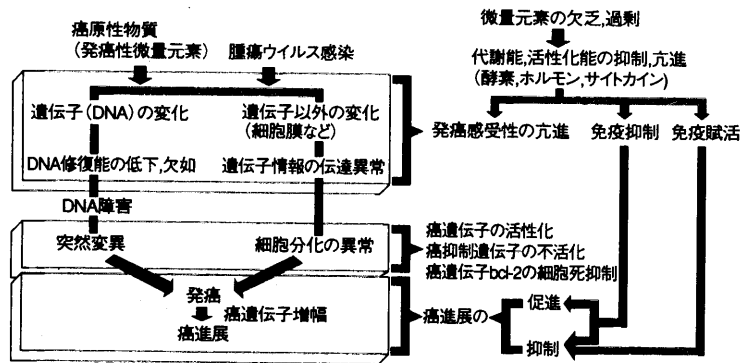


図2 発癌ならびに癌進展と微量元素とのかかわり

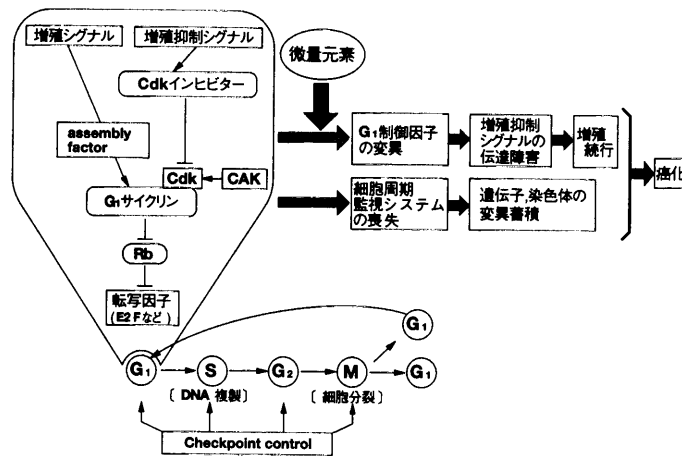


図3 細胞周期の制御異常による癌化と微量元素

局面から考察すると、G₁期にある細胞のDNAが特定の微量元素によって損傷を受けた場合、1) G₁サイクリンやそのパートナーなどのG₁制御因子が変異するか、もしくはその増殖抑制シグナルの伝達障害が起こり、増殖が続行される場合や、2) 細胞周期の秩序を監視する細胞周期監視システム (checkpoint control) [11] が喪失し、遺伝子や染色体に変異を蓄積し続ける場合などが起こり、①異常増殖、②遺伝的不安定性 (遺伝子の突然変異頻度が高い—癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変異が高頻度、染色体の欠失、転座、増幅など)、③浸潤 (転移の原因) など、癌化が特徴づけられていくものと考えられる (図3)。

以上のような発癌機構の中で、とくに金属による発癌を“真の発癌性”によるものかそれとも単なる異物刺激 (chronic irritation theory) あるいは免疫能の低下による“見せかけの発癌性”によるものかを明確に識別することは現在のところ難しく、ヒトの場合、疫学的調査による判定が付加される。現在、ヒトにおいて疫学的に発癌性を証明されているものはクロム、ニッケル、ヒ素であり、疫学的証明が不十分なものはベリリウム、カドミウムである。鉄、亜鉛、セレン、銅などはヒトでの証明はなく、動物実験的にその発癌性が報告

されてはいるものの”見せかけの発癌性”の域を出ない (表1)。

2. 癌進展と微量元素

癌免疫の中核をなすのは癌に対する宿主の免疫応答であるが、その主体は1) 癌細胞に対する細胞傷害機構と2) 癌細胞による免疫抑制発現機構である。すなわち、①細胞の癌化ならびに癌抗原の発現機構、②腫瘍細胞のもつ腫瘍拒絶抗原によるヘルパーT細胞の活性化機構 (抗原提示機構)、③ヘルパーT細胞由来のサイトカインによりそのクローンの増殖分化が活性化され、腫瘍拒絶抗原を特異的に認識し、細胞傷害活性を示すキラーT細胞の腫瘍拒絶抗原認識機構、同じく④ヘルパーT細胞由来のサイトカインにより活性化され、腫瘍細胞抗原を非特異的に破壊する活性化マクロファージ (Mφ)、ナチュラルキラー細胞 (NK)、リンホカイン活性化キラー (LAK) 細胞などのエフェクター細胞群より媒介される抗腫瘍エフェクター機構、⑤種々のエフェクター細胞の誘導、分化、増殖にかかわるサイトカインおよびそのカスケードの分子作動機構、⑥宿主キラー細胞による腫瘍細胞破壊の生化学的、酵素学的機構などが挙げられる (図4)。

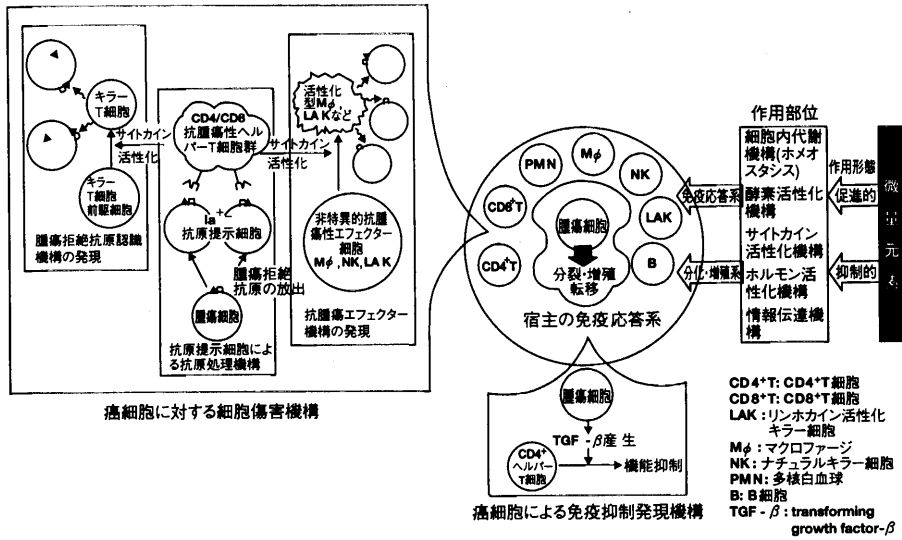


図4 腫瘍細胞に対する宿主の免疫応答と微量元素

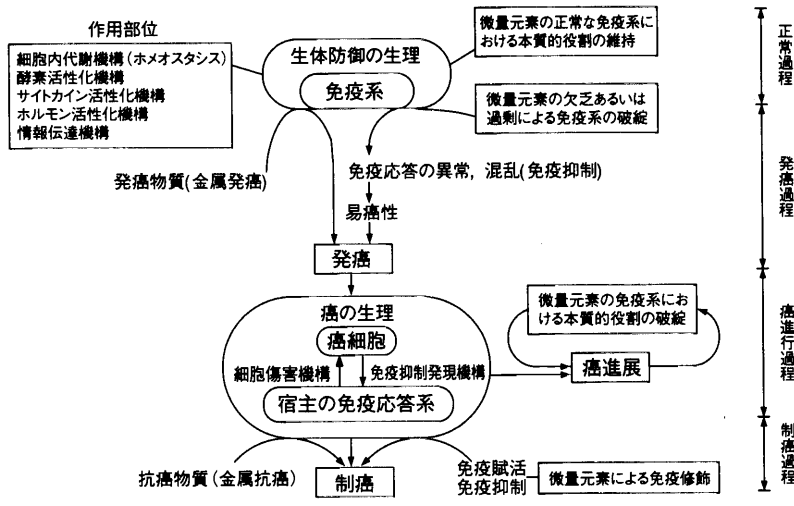


図5 癌進展の自然史と微量元素

しかるに、これらの機構に参与するのは全て細胞性免疫であり、液性免疫はほとんど関与しない。したがって、癌免疫を担うのは細胞傷害性T細胞およびヘルパーT細胞またはサプレッサーT細胞ということになる。この系に対して、微量元素は促進的ならびに抑制的な両面から働く。すなわち、微量元素はそれぞれがもつ生理活性に依存して直接に、あるいは細胞内代謝や細胞応答関与の酵素、サイトカイン、ホルモンなどの活性化機構やシグナル伝達機構への影響を介して免疫応答を修飾し、癌細胞の分裂、増殖、転移などの癌進展にかかわっている [1, 2, 5-10]。また換言すれば、癌進展の領域における微量元素のかかわり方には1) 癌進展に伴って免疫系における微量元素の本質的役割に破綻を来たす場合や、逆に2) この破綻が癌進展を促進させる場合、さらに3) 癌細胞増殖に必要な特定微量元素の要

求性の増大、あるいは4) それに対して抑制的に働く微量元素の増大などの局面がある (図5)。したがって、“癌”という特殊な環境下での微量元素の動き (表2) や意義 (表3) を知ることは病態把握の上からも重要である。すなわち、担癌生体における微量元素の有意の変動が癌進展の直接の原因となり得るのか否か (あるいは促進的に働くのか否か)、あるいは単なる結果であるのか否かは亜鉛ならびにセレンを除いては今後の課題であるが、臨床上、癌の進展度合を把握する指標としては極めて有効である。実際に、これまでも癌免疫における微量元素の意義や役割を検索する目的で種々の腫瘍部位における微量元素が測られている。とくに血液中の微量元素の動態は癌の進展度合を著明に反映し、進行癌、再発癌で顕著に変動する。一般に悪性疾患では血清セレン値な

表2 癌疾患における微量元素の動態

微量元素	腫瘍	健常者との比較		特記事項
		血(清)中濃度	組織中濃度	
Zn	胃癌, 大腸癌, 前立腺癌, 肝細胞癌 肺癌, 食道癌, 肝癌, 胆道癌, 肝癌 腎癌	↓ ¹⁾²⁾ ↓ ¹⁾²⁾	↓ ↓ ³⁾	1) 進行癌, 再発癌で顕著 2) 血清Cu/Zn比高値 3) 組織Cu/Zn相関性低い
Se	肺癌, 食道癌 ⁵⁾ , 胃癌 ⁵⁾ , 大腸癌 ⁵⁾ , 肝癌, 胆道癌, 肝細胞癌 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳癌, 腎癌	↓ ¹⁾⁻³⁾	↓ ⁴⁾	1) 進行癌, 再発癌で顕著 2) 癌の進展と負の相関 (進行・再発の指標) 3) 血清Se/Mn正の相関 4) 組織Al/Se比高値 5) 血清Se低値による癌罹患危険率の増大
Cu	肝細胞癌, 食道癌, 胃癌, 大腸癌 肝癌, 胆道癌 腎癌	↑ ¹⁾²⁾	↓ ³⁾	1) 進行癌で顕著 2) 血清Cu/Zn比高値 3) 組織Cu/Zn相関性低い
Fe	肝細胞癌	↓ ¹⁾	↓	1) 網内系細胞からのFe放出障害
Mg	肝細胞癌 肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↓ - ¹⁾	- ¹⁾	1) 有意差なし
Al	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳癌, 腎癌	↑ ¹⁾	↑ ²⁾³⁾	1) 特に肺癌で高値 2) 組織蓄積 3) 組織Al/Se比高値
Mn	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↓ ¹⁾		1) 血清Se/Mn正の相関
Mo	食道癌, 胃癌, 大腸・直腸癌	↓	↓	
Pb	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↑ ¹⁾		1) 特に肺癌, 骨肉腫で高値 2) 血清Pb/Se, Pb/Mn負の相関
Cr	肺癌, 胃癌, 肝細胞癌	↑ ¹⁾		1) 特に肺癌で高値 2) 歯科技工士, 汚染(?)
Au	肺癌		↑ ¹⁾	1) 歯科技工士, 汚染(?)

表3-1 癌進展における微量元素の意義

微量元素	腫瘍	癌進展に対する作用		特記事項
		促進的	抑制的	
Zn	消化器癌(ヒト, ラット) 消化器癌, 前立腺癌(ヒト) Walker256癌性肉腫(ラット), Ehrlich腫 水腫(マウス), 吉田肉腫(Y5)(ラット) 白血病(L1210, BW5147)(マウス)	+ (欠乏) ¹⁾²⁾ + (血清低値) ²⁾³⁾	+ (欠乏) ¹⁾ + (過剰投与)	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下, 分化・増殖抑制 化学療法時に増悪 2) 疫学的調査あり 3) 血清Cu/Zn比高値
Se	消化器癌(ヒト, ラット) 消化器癌, 前立腺癌, 肝細胞癌 ⁴⁾ (ヒト) 胃癌, 大腸癌, 肺癌, 悪性脳腫瘍(ラット), 肺癌(ハムスター), P388白血病, Ehrlich腫水 腫, colon26, 38結腸癌(マウス ³⁾)	+ (欠乏) ¹⁾²⁾ + (血清低値) ²⁾⁴⁾	+ (投与)	1) 免疫能低下, 化学療法時に増悪 2) 殺菌能低下, グルタチオン・ペルオキシダーゼ関与 3) コーホート研究など疫学的調査あり 4) 血清Al/Se比高値 5) スプラチンとの併用による腎毒性の軽減
Cu	消化器癌(ラット) 肝癌(ラット)	+ (欠乏) ¹⁾	+ (投与) ²⁾	1) 免疫能低下(T細胞数減少), 殺菌能低下, T細胞との 関連・機序は不明 2) 核酸と錯体形成
Fe	消化器癌, 肝細胞癌(ラット)	+ (欠乏) ¹⁾		1) 免疫能低下(T細胞数減少, MIF産生能低下), T細胞 との関連・機序は不明
Mg	肝癌(ラット)	+ (欠乏) ¹⁾		1) 白血球機能低下に伴う生体防御能低下 (Mg関連酵素活性低下, 白血球数増加)
Sn	P388白血病, Ehrlich腫水腫(マウス) P388白血病(マウス)	+ (欠乏) ¹⁾	+ (投与) ²⁾	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下 2) 糖ステロイド, 胸腺抽出リヒト成分(サイモスチリン)
Al	肺癌(ヒト), 肝細胞癌, 上部消化管腺癌, 乳癌 癌(ラット) 肺癌, 胃癌, 肝細胞癌(ヒト), 肺癌(マウス)		+ (組織蓄積) ²⁾ + (血清高値) + (投与) ¹⁾	1) 発癌物質の核酸への結合を防ぐ (肺癌発生を約50%抑制) 2) 組織Al/Se比高値
Pt	消化器癌(食道癌, 胃癌, 大腸癌)(進行癌, 再発癌)(ヒト) 睾丸腫瘍, 卵巣癌, 肺癌, 胸部癌, 膀胱癌, 頸 部癌(ヒト), 白血病(L1210)(ラット)		+ (投与) ¹⁾⁻⁵⁾	1) シスプラチン, カルボプラチン(第2世代, 減毒化) 2) DNAとの直接反応, Pt-DNA錯体形成 3) 結腸癌, 非小細胞肺癌には無効 4) 卵巣癌などで, 耐性発現による薬効低下あり 5) 継続投与で腎毒性
Bi	P388白血病, Ehrlich腫水腫 colon38結腸癌(マウス)		+ (投与) ¹⁾	1) シスプラチンとの併用による腎毒性の軽減 (腎でメタロチオネイン合成誘導)
Au	白血病(P388, L1210), メラノーマ, 肺癌 (Lewis), 結腸癌26, 乳房腺癌(マウス)		+ (投与) ¹⁾⁻⁴⁾	1) Au錯体:DPPE (AuCl ₂) ₂ , Au (DPPE) ₂ Cl 2) DNA合成阻害, RNA合成阻害, タンパク合成阻害 3) 強い細胞毒性, Cuの共存は毒性増強 4) 全てi.p投与で有効, iv投与は無効
Mo	食道癌		+ (投与) ¹⁾⁻³⁾	1) 摂取Mo:食道に蓄積 2) キサンチンオキシダーゼ活性化 3) ニトロ化合物等の代謝, 無毒化
Ru	肺癌(Lewis), B16メラノーマ, MCA乳房癌(マウス) ヒト結腸癌(ラット) ²⁾		+ (投与) ¹⁾⁻⁴⁾	1) 抗転移活性が主 2) 原発癌に効果あるが, 一般に抗癌活性微弱 3) Ru-DMSO錯体, Ru-アミン錯体, Ru-ヘテロサイクル錯体 4) リンパ増殖系(eg. P388白血病)には無効
Rh	肉腫180, Walker256癌, Ehrlich腫水 腫(マウス)		+ (投与) ¹⁾	1) DNA合成阻害, タンパク合成阻害

()内は微量元素の生体あるいは血清・組織における状態を表す。

らびに血清亜鉛値が低下し、血清銅値が上昇し、Cu/Zn比が高値を示すことが共通の所見として認められる(表2) [12-20]。セレンは以前より発癌との関連で注目されており、疫学的にもセレン摂取量あるいは血清セレン濃度と癌の死亡率とが負の相関を示すこと [21,22]、血清セレン濃度の低い者の方が癌(とくに消化器癌および前立腺癌)の発生率が高いこと [23] などが報告されている。一般に血清セレン値は癌の進行とともに低値を示

し、癌の進行状態あるいは栄養状況を把握する一指標になる。また、セレンは腫瘍細胞の増殖に抑制的に働く(表3) [24-27]。すなわち、消化器癌などのコーホート研究によって癌状態が血清中セレンを低下させるのではなく、低セレン状態が発癌罹患の危険度を増加させることが判明している [28]。動物実験においても胃癌 [29]、大腸癌 [30]、乳癌 [31] などが適量のセレン添加により抑制されている。しかし、食事へのセレン補

表3-2 癌進展における微量元素の意義

微量元素	腫瘍	癌進展に対する作用		特記事項
		促進的	抑制的	
Pd	肉腫180, Landschutz腫瘍水腫 P388白血病 ²⁾ , B16メラノーマ ²⁾ , ヒト結腸癌(マウス)		+ (投与) ¹⁻³⁾	1) 八面体Pd(IV) 錯体, cis-(PdCl ₂ (NH ₃) ₂) (Pd(DPPE) ₂) 2ClO ₄ 2) Ptより抗癌活性大 3) Ptに比べ、DNAとの結合性低い
Sr	結腸癌26(マウス)		+ (投与) ¹⁾	1) 免疫化学療法におけるSrの併用効果
Ga	Ca-755腫瘍, Lewis肺癌 Walker256癌性肉腫(マウス)		+ (投与) ¹⁻⁴⁾	1) タンパクチロシンホスファターゼ活性阻害 DNAポリメラーゼ活性阻害 2) Ga長期投与はMg, Ca, Zn, Fe欠乏誘発 3) 白血病(P388, L1210, K1964), Ehrlich腫瘍水腫, 結腸癌, メラノーマ, 卵巣癌, 副腎癌, 肺癌には無効 4) 腎への蓄積性あり
有機Sn	皮膚癌, P388白血病, IMC癌 Ehrlich腫瘍水腫, 肉腫180		+ (投与) ¹⁻³⁾	1) 胸腺萎縮, T細胞依存性免疫能低下, 分化, 増殖抑制 2) リン脂質代謝障害による増殖情報伝達系の阻害 3) 抗癌活性, 抗増殖活性:ジアルキル錳>>トリアルキル錳
有機Ge	悪性リンパ腫, 卵巣癌, 大腸癌(ヒト), 悪性リンパ腫(マウス)		+ (投与) ¹⁻³⁾	1) Ge-132, プロキシゲルマニウム, スピロゲルマニウム 2) 免疫賦活作用が主(細胞性, 体液性ともに) 免疫調節, インターフェロン誘起, 抗ウイルスなど 3) 腎不全誘発(糸球体, 尿管管・間質の病変) 心筋障害, 末梢神経障害
有機Si	肺転移癌(マウス)		+ (投与) ¹⁾	1) 抗転移活性
有機Ti	ヒト結腸癌, ヒト肺癌, ヒト肺腺癌, ヒト胃腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片), 結腸癌38 B16メラノーマ, Lewis肺癌(マウス)		+ (投与) ¹⁻⁴⁾	1) チタノセン錯体 2) 核へテロクロマチンに貯留後、ライソゾームへ蓄積 3) シスプラチン様にDNAを直接反応 4) 肝, 胃腸管毒性あり 5) 無機Tiは結腸癌(ラット)に有効
有機V	ヒト胃腸癌, ヒト肺癌, ヒト胸部癌, ヒト頭部癌, ヒト頸部癌(マウス, 異種移植片), Lewis肺癌(マウス), 乳房腺癌(TA3Ha) (ラット) ⁴⁾		+ (投与) ¹⁻³⁾	1) バナドセン錯体 2) 一般にTi, Ptより抗癌活性は弱い 3) 肝, 胃腸管毒性あり 4) Ptと同程度の活性 5) マウス移植ヒト結腸癌には無効
有機Mo	Ehrlich腫瘍水腫(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+ (投与) ^{1,2)}	1) モリブデン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度) 3) モリブデン酵素(キサンチンオキシダーゼ) 4) 無機Moは食道癌(ラット)に有効
有機Nb	Ehrlich腫瘍水腫(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+ (投与) ^{1,2)}	1) ニオボセン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度)
有機Re	Ehrlich腫瘍水腫(マウス) ヒト結腸癌, ヒト胸部癌(マウス, 異種移植片)		+ (投与) ^{1,2)}	1) レネセン錯体 2) 抗増殖活性(チタノセン錯体と同程度)

()内は微量元素の生体あるいは血清、組織における状態を表す。

充が腫瘍の成長を抑制するという報告 [32] がある反面、逆にその場合でも組織あるいは血清セレン濃度は食事由来のセレン濃度を反映するのみで、抗腫瘍効果の指標にはなり得ないという報告 [33] もあり、セレン補充の必要性についてはさらなる検討が求められる。

亜鉛もまた同様に、細胞の分化・増殖に必須の元素であることから、血清亜鉛の低値ならびに亜鉛欠乏状態が導かれることによって免疫抑制に伴う発癌ならびに癌進展の促進が考えられる一方、逆に腫瘍組織の腫瘍細胞の増殖抑制に伴う癌進展の抑制も考えられる。事実、亜鉛欠乏による腫瘍増殖の抑制がヒトおよび動物において認められている [34-39] (表3)。この場合、亜鉛欠乏により核DNA量が細胞周期(S+G₂M期)で有意の低下を示すことから、亜鉛の腫瘍増殖ならびに腫瘍の細胞回転への関与が窺われる [40]。また、これとは反対に亜鉛の過剰投与が腫瘍の増殖を抑制するという報告もある [41]。

いずれにせよ、健常者との比較において、進行癌、再発癌で顕著にみられる血清中の亜鉛低下、銅増大ならびに血清中銅/亜鉛比の高値、また血清中のセレン低下、マンガン低下ならびに血清中セレン/マンガン比の正相関などは極めて興味ある所見である。

一方、腫瘍組織においても「癌と宿主の接点」すなわち腫瘍細胞増殖局所として微量元素の動態が最も端的に反映されていることが期待される。しかし、実際は腫瘍組織中への微量元素の取り込みや含量は腫瘍の進行度、増殖状態(活発か不活発か)、腫瘍細胞の栄養

状態、腫瘍組織中のサンプル採取の部位などにより大きく異なり、報告者によりその値のバラツキは大きい。例えば、亜鉛は腫瘍細胞の分裂・増殖に必須の元素であり、当然腫瘍組織への集積が考えられるが、実測の亜鉛含量は従来高いとされていたヒト胃癌、大腸癌、肝癌、前立腺癌などにおいても正常組織のそれより有意に低値を示す。とくに、高度進行、再発消化器癌症では微量元素の低下傾向を呈す。これは、分裂・増殖の盛んな腫瘍細胞は亜鉛の取り込みも活発で多量の亜鉛を含有するが、増殖が高度に進行すると個々の腫瘍細胞の栄養状態が悪化し、ネクローゼ状態の形成につれて分裂・増殖も不活発となり、亜鉛の取り込みが低下するためであろうと思われる。この腫瘍部位における亜鉛の要求性と亜鉛含量との関係は今後の課題である。この他、腫瘍部位において有意に変動する微量元素として、肝細胞癌、上部消化器腺癌、乳癌などの組織におけるアルミニウムの蓄積や悪性脳腫瘍細胞へのセレンの蓄積などが報告されている。

3. 制癌と微量元素

癌の進展に対して微量元素が抑制的に働くのは、現在までの知見では、癌部位での亜鉛欠乏による増殖抑制 [42] やアルミニウムの組織蓄積による増殖抑制 [43] などの他はほとんどが制癌剤として体外より投与された場合である (表3)。この制癌機序には1) 白金錯体や銅錯体の如くDNAとの直接作用による場合、2) 有機スズや亜鉛の如く増殖情報伝達系の阻害 (図6、有機スズ

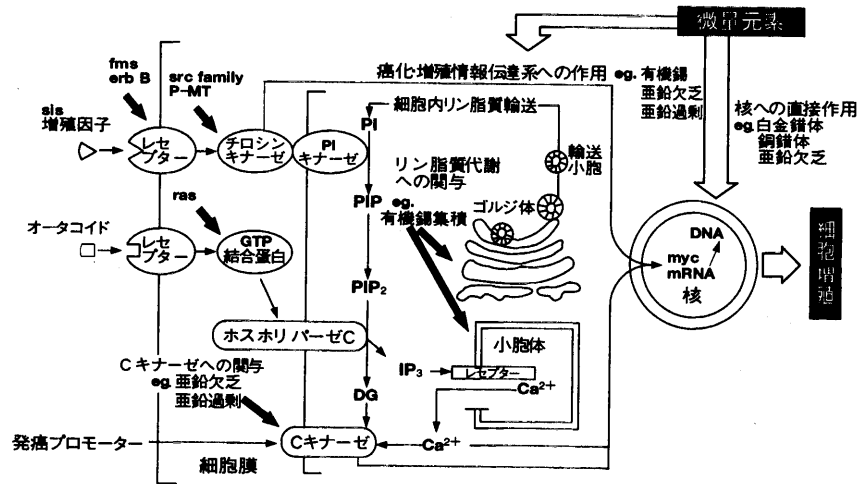


図6 癌遺伝子と癌化・増殖へのシグナルとしてのイノシトールリン脂質代謝亢進機構と微量元素

表4 米国立癌研究所により抗癌活性をテストされた金属およびメタロイド化合物の数

Transition elements										III A	IV A	V A	VI A
Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se
8	87	84	253	273	883	844	734	1275	861	89	226	1254	734
Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te
10	59	28	170	0	145	257	435	145	124	18	2008	353	51
La ⁺	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po
27	15	15	118	41	25	41	1538	121	823	37	288	81	0
Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu
30	23	27	0	20	79	18	40	22	12	18	12	13	11

はゴルジ体、小胞体へ集積し、PI代謝回転、Ca動員化などリン脂質代謝系を阻害する [44-49]。亜鉛はC-キナーゼの構成成分であり、かつ活性中心でもあるため、その欠乏あるいは過剰はC-キナーゼの活性化を阻害する [7,36,50] による場合、また3) ルテニウムの如く抗転移作用による場合、4) 有機ゲルマニウムの如くサイトカイン特にインターフェロンやインターロイキン (IL) -1, 2の産生増強に働き、免疫賦活剤 (あるいは免疫調節剤) として作用する場合 [51] などがある。ちなみに、現在までに米国立癌研究所 (NCI) において抗癌活性をテストされた金属ならびにメタロイド化合物の数を表4に示す。スズが最多 (2000種以上) で、次が白金 (約1500種) である。その他、多いものとして銅 (約1280種)、鉄 (約880種)、亜鉛 (約860種)、セレン (約730種) などがある [6,49,52]。

おわりに

癌免疫における微量元素のかかわり方をまとめてみた。はじめに述べたように癌免疫とそれにかかわる微

量元素の領域は非常に広範であり、未解決の領域が多い。今後、この癌免疫機構における微量元素の役割や作用に関する機序解析は腫瘍免疫機構全体の解明や癌治療の上で大きく貢献するものと思われる。最後に、紙面の都合で割愛したが、個々の微量元素の各系における詳細な機序などについては他書を参照されたい。

文 献

- 1) 荒川泰昭：癌免疫と微量元素。日本医師会雑誌 カラー図説シリーズ「疾患と微量元素」, 前編 (第113巻・第8号), 後編 (第113巻・10号), 1995
- 2) 荒川泰昭：微量元素の栄養状態の評価としての免疫能について。「栄養—評価と治療」16: 241-251, 1999
- 3) 和田 攻、荒川泰昭、阿部哲昭：微量金属と健康。ファルマシア。21: 407-413, 1985
- 4) 和田 攻、荒川泰昭、長橋 捷：微量元素およびビタミン欠乏と免疫不全。免疫と疾患。国際医書

- 出版. 特集“続発性免疫不全症候群”6: 763-767, 1983
- 5) 荒川泰昭: スズと免疫. 微量栄養素研究 第11巻: 13-35, 1994
 - 6) 荒川泰昭: 錫の生物活性と免疫(総説). 産業衛生学雑誌 39: 1-20, 1997
 - 7) 荒川泰昭: 免疫と亜鉛. Gut Fronts, 協和企画通信, No.4, 7-10, 1995
 - 8) 荒川泰昭: 毒性試験講座第10巻 免疫毒性—金属—. 地人書館, 東京, 1991.
 - 9) Arakawa Y: Tin and immunity -Review-. Proc. of the 12th World Meeting of the Organotin Environmental Programme (ORTEP) Association, 35-98, 1994
 - 10) Arakawa Y: Tin and immunity -Review-. Biomed Res Trace Elements 6(2): 1-34, 1995
 - 11) Hartwell LH, Kastan MB: Cell cycle control and cancer. Science 266: 1821, 1994
 - 12) Askari A, et al: Zinc, copper, and parenteral nutrition in cancer. A Review. JPEN 4(6): 561-571, 1980.
 - 13) Delves HT, et al.: Copper and zinc concentration in the plasma of leukemic children. Br J Haematol 24: 525-531, 1973.
 - 14) Alexander FW, et al.: Plasma copper and zinc in acute leukemia. Arch Dis Child 47: 671, 1972.
 - 15) Inutsuka S, et al.: Plasma copper and zinc levels in patients with malignant tumors of digestive organs. Cancer 42: 626-631, 1978.
 - 16) Strain WM, et al.: Plasma-Zinc concentration in patients with bronchogenic cancer. Lancet 1: 1021-1022, 1972.
 - 17) Fisher GL, et al.: Copper and plasma levels in serum from human patients with sarcomas. Cancer 37: 356-363, 1976.
 - 18) Rosoff B, et al.: Tissue distribution of Zinc⁶⁵ in tumor tissue and normal tissue in man. Nature 207: 652-653, 1965
 - 19) 鈴木一幸、滝川佐波子、佐藤俊一、角田文男: 消化器癌における微量元素の動態とその臨床的意義. Biomed Res Trace Elements 3(2): 89-90, 1992
 - 20) 鈴木一幸、滝川佐波子、永岡哲郎、吉田俊巳、佐藤俊一、板井一好、角田文男: 肝細胞癌における血清セレン濃度. Biomed Res Trace Elements 1(2): 131-132, 1990
 - 21) Schrauzer GN, et al: Cancer mortality correlation studies- III: Statistical associations with dietary selenium intakes. Bioinorg Chem 7: 23-34, 1977.
 - 22) Shamberger RJ, et al.: Antioxidants and cancer. Part IV. Selenium and age-adjusted human cancer mortality. Arch. Environ. Health, 31: 231-235, 1976.
 - 23) Willett WC, et al: Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. Lancet 2: 130-134, 1983.
 - 24) Vernie LN: Selenium in carcinogenesis. Biochim Biophys Acta 738: 203-217, 1984.
 - 25) Clark L, Cantor K and Allaway W: Selenium in forage crops and cancer mortality in United-States counties. Arch. Environ. Health, 46: 37-42, 1991.
 - 26) Schrauzer GN, Ole Thorlacius-Ussing: Effects of temporary selenium supplementation on the genesis of spontaneous mammary tumors in inbred female C 3 H/St Mice. Carcinogenesis, 1: 199-201, 1980
 - 27) Ip, C: Prophylaxis of mammary neoplasia by selenium supplementation in the initiation and promotion phases of chemical carcinogenesis. Cancer Res 41: 4386-4390, 1981.
 - 28) Knekt P, et al.: Serum vitamin E, serum selenium and the risk of gastrointestinal cancer. Int J Cancer 42: 846-850, 1988.
 - 29) Kobayashi M, et al.: Inhibitory effect of dietary selenium on carcinogenesis in rat glandular stomach induced by n-methyl-n'-nitro-n-nitrosoguanidine. Cancer Res 46: 2266-2270, 1986.
 - 30) Jacobs MM, et al.: Biochemical and clinical effects of selenium on dimethylhydrazine-induced colon cancer in rats. Cancer Res., 41: 4458-4465, 1981.
 - 31) Thompson HJ, et al.: Selenium inhibition of n-methyl-n-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis in the rat. J Natl Cancer Res 65: 1299-1301, 1980.
 - 32) LeBoeuf, RA, et al.: Effects of dietary selenium concentration on the development of enzyme-altered liver foci and hepatocellular carcinoma induced by diethylnitrosamine or n-acetylaminofluorene in rats. Cancer Res 45: 5489-5495, 1985.
 - 33) Ip C, et al.: Chemical form of selenium, critical metabolites, and cancer prevention. Cancer Res 51: 595-600, 1991.
 - 34) De Wys W, et al.: Inhibition of a spectrum of animal tumors by dietary zinc deficiency. J Natl Cancer Inst 48: 375-381, 1972.
 - 35) Mills BJ et al.: A specific dietary zinc requirement for the growth of Walker 256/MI tumor in the rat. Am J Clin Nutr 34: 1661-1669, 1981.
 - 36) McQuitty JT, et al.: Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. Cancer Res 30: 1387-1390, 1970.
 - 37) Schulmacher J, et al.: In vivo uptake of Co⁵⁷, Mn⁵⁴, and Zn⁶⁵ by peripheral lymphocytes, tumor

- and various organs of rats bearing walker 256 carcinosarcoma. *Eur J Cancer* 15 : 1365-1370, 1979.
- 38) Minkel DT, et al. : Zinc deficiency and growth of ehrlich ascites tumor. *Cancer Res* 39: 2451-2456, 1979.
 - 39) Saito T, et al. : Serum Zn content in tumor-bearing rats treated with anticancer drugs. *Tohoku J Exp Med* 129 : 111-121, 1979.
 - 40) 豊田暢彦、村上雅一、森脇誠司、野坂仁愛、西村興亜、貝原信明：腫瘍増殖における亜鉛の意義について。 *Biomed Res Trace Elements* 2 : 109-110, 1991.
 - 41) Phillips JC, et al.: Effect of zinc administration on growth of L1210 and BW 5147 tumors in mice. *J Natl Cancer Inst* 57 : 361-363, 1976.
 - 42) McQuitty JT, et al. : Inhibition of tumor growth by dietary zinc deficiency. *Cancer Res* 30 : 1387-1390, 1970
 - 43) 山根靖弘：化学発癌に対するAlの抑制効果。 *微量元素代謝* 6、1-6、1978
 - 44) Arakawa Y, Wada O : Chapter 9, Suppression of cell Proliferation by certain organotin compounds. in *Tin and Malignant Cell Growth*. (Zuckerman, J.J., ed.), CRC Press, Florida, U.S.A., pp 83-106, 1988
 - 45) Arakawa Y : Chapter 23, Antitumor activity of organotin compounds and Inhibition of membrane signal transduction. in *Chemistry and Technology of Silicon and Tin*. (Kumar Das V.G., Gielen, M., ed.), Oxford University Press, Oxford, U.K., pp 319-333, 1992
 - 46) Arakawa Y and Wada O : Chapter 4, Biological properties of alkyltin compounds. In *Metal Ions in Biological Systems, Volume 29, Biological Properties of Metal Alkyl Derivatives*. (Sigel, H., ed.), Marcel Dekker, Inc., New York, U.S.A., pp 101-136, 1993
 - 47) Arakawa Y : Antitumour activity of organotin compounds and membrane-mediated inhibition of signal transduction leading to DNA synthesis. *Main Group Metal Chemistry*, 17, 225-249, 1994
 - 48) Arakawa Y : Cellular and biochemical aspects of antitumor activity of organotin compounds. in *Main Group Elements and Their Compounds* (V.G.Kumar Das ed.). Narosa Publishing House, New Delhi, India, 422-445, 1996
 - 49) Arakawa Y : Chapter 10 Recent studies on the mode of biological action of the di- and tri-alkyltin compounds. in *Chemistry of Tin* (P.J. Smith ed.). Blackie Academic & Professional, Chapman & Hall, Glasgow, U.K. , 388-428, 1999
 - 50) Andrew FG et al : The regulatory domein of protein kinase C cordinates gour atoms of zinc. *J Biol Chem* 267 : 10193-10197, 1992
 - 51) DiMartino MJ, Lee JC, Badger AM, Muirhead KA, Mirabelli CK, Hanna N : Antiarthritic and immunoregulatory activity of spirogermanium. *J Pharmacol Exp Ther* 236 : 103-110, 1986
 - 52) Narayanan VL, Nasv M, Paull KD : *Tin-Based Antitumor Drugs*. (ed) by Marcel Gielen, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg NATO ASI Series, pp.201-217, 1990