

喫煙と消化器疾患—特に消化器炎症・発がんへの影響—

佐藤 信紘*

はじめに

消化器領域は、食物のほかに薬物や毒物、そして細菌やウイルスなどの生物学的外敵が経口的に進入する、外に開かれた臓器・組織である。わが国では、たばこは cigarette smoking の形で摂取されるのが通常であるが、より直接的には嘔みたばこにみられるように、また喫煙 smoking に際してもたばこ物質の一部が消化管へ直接進入してくるものと考えられる。従って、たばこの消化器系への影響はたばこ物質の呼吸器を通した血流を介するものと、直接食道・胃腸管粘膜系を介したものがあると考えられる。

わが国では年間死亡者が一昨年始めて 100 万人を越えた（平成 17 年の死亡数 108 万人）。その内喫煙が関与する死亡者数は 129,000 人とするデータがある。また、平成 17 年の死因ではがん死が 32 万人を超えた。消化器領域のがんは男性ではがん死亡全体の 2/3 を占め、女性でも全がんの 50% を超える。消化器がんの多くは、ピロリ菌などの細菌感染や肝炎ウイルスなどによる慢性・持続性の炎症を背景として発生する。がん死因第二位の胃がんの大部分はピロリ菌感染による萎縮性胃炎・腸上皮化生・胃潰瘍を経由するし、炎症性腸疾患では経過年数が長引くにつれて大腸がん（死因第 3 位）発生が問題化しており、さらにわが国では主として C 型および B 型肝炎ウイルスによる慢性肝炎をベースにして肝細胞がん（死因第 4 位）が発生する。これらのがんを含む多くの消化器がんは喫煙が密接な関連があることも疫学的に証明されている。

喫煙の消化器発がん性の亢進は、口腔内がん

が 3.0 倍、食道がんが 2.2 倍、胃がんが 1.4 倍、膵がんが 1.6 倍、肝臓がんが 1.5 倍のリスクを高めると報告されている。問題は、過剰な喫煙がもたらす発がん危険性の細胞分子生物学的な機序解明であり、発がん予防・治療法の開発・確立であろう。さらに、先述したように消化器がん発生には、消化器の慢性炎症が関わるので喫煙が炎症とその再生修復に如何に関わるかが重要な問題となり、これらに関する細胞分子遺伝子学的研究が肝要となる。そう言った意味で過去 20 年間本財団の助成を得て、多くの喫煙と消化器関連疾患、特に炎症やがんの発症進展と喫煙との関連に関する研究が遂行されたので、ここでは過去 10 年間の研究の進歩について簡単に紹介し、さらに筆者が問題としているミトコンドリアと炎症・発がんとの関連を、述べたい。

喫煙が消化管炎症・修復に及ぼす影響について

消化管炎症の重要性に関しては、細菌やウイルスを含む種々な原因による食道炎や胃炎・消化性潰瘍さらに炎症性腸疾患の発症・進展・治癒機序に関する研究が著しく進展した。特に消化性潰瘍では、ピロリ菌が原因菌であることが確認され、その発見者 R. Warren と B. Marshal は、2005 年度のノーベル医学生理学賞の荣誉に輝いている。

本研究財団研究助成関連では、阪大グループが炎症・潰瘍治癒と喫煙との関連について長らくの間、優れた研究を行っており、初期には、臓器反射スペクトル手法および電子内視鏡画像処理法を用いて胃粘膜 *in vivo* での血流動態を測定し、数回の puffing で血流が低下すること

* 順天堂大学名誉教授・大阪警察病院院長

を見出していた¹⁾。その後、常習喫煙者では胃粘膜血流の低下しているものが多いが、これには血管内皮細胞由来の血管作動性物質プロスタグランジン prostaglandin の低下と血管収縮物質エンドテリン endothelin の増加が関与することを明らかにした。さらにその後、プロスタノイド prostanoid 産生の律速酵素である cyclooxygenase (COX) の発現や、COX-2 の粘膜血管新生や潰瘍治癒さらに腫瘍増殖に及ぼす影響が調べられた。結果は大変興味あることに、正常の小腸粘膜上皮細胞ではニコチンによって COX の発現は低下するのに対し、transform (変異) した細胞ではニコチンは COX 発現を増強し、血管新生の促進、腫瘍の進展に関与する可能性を示唆するものであった²⁾。さらに、腫瘍上皮細胞における COX-2 発現は喫煙そのもので誘導され、血管新生因子 VEGF の誘導を介して腫瘍増殖に関与するという、喫煙と腫瘍増殖の関連性を示唆するものであった。しかし、ニコチン自身は腫瘍血管新生には抑制的に働くとの研究が京大外科からあり、喫煙と腫瘍増殖との関連についてはなお結論が出ていないと思われる。

喫煙と潰瘍修復との関連では順天堂大グループが、欠損部粘膜近隣の細胞増殖と細胞移動・遊走 migration 能を簡易に測定する実験系を創り出し、胃粘膜細胞の migration 能はアルコールや胆汁酸により抑制されるが、ニコチンにはまったく影響されないことが明らかにされた³⁾。また、migration には細胞骨格蛋白が重要な働きを示すが、ニコチンには骨格蛋白への影響がないことが阪大グループにより明らかにされ、喫煙の潰瘍修復抑制機構は、主として COX 発現低下・prostaglandin 産生低下による血流の低下と潰瘍周辺部の血管新生の低下によることが明らかにされた。

また、ピロリ菌感染には喫煙の影響は見られないが、菌の関与する胃粘膜の炎症性細胞浸潤の除菌による改善は、喫煙群では遅延するというデータもあり、喫煙は炎症にも直接的に影響することが示唆されているが、詳細は今後に残されている。

昨今増加傾向を示す胃食道逆流症 GERD に対する喫煙の影響は、単独では GERD を悪化させないというものであったが、多面的な分析が必要であり、これも今後の問題と考えられる。

潰瘍性大腸炎発症・再燃と腸内細菌の関与

急性や慢性の炎症性腸炎（潰瘍性大腸炎やクローン病など）への喫煙の影響について、分子病理ないしは分子免疫学的に、また自律神経や内分泌学的な脳-腸相関の観点から検討されてきた。これらの臓器炎症は、それ自体が出血などにより致命的な疾病になりうるが、慢性に継続すれば生活の質 QOL を損なうのみならずがん化という深刻な病態へ発展する疾患であり、喫煙がこれらの炎症性変化の発症・進展・治癒に対していかに関与するかは、重要な問題である。

潰瘍性大腸炎 (UC) は、若者に多い慢性の大腸炎で、昨今の患者数の増加は欧・米・日ともに著しい。原因不明の出血性下痢を伴い、種々の原因が取り沙汰されているが、筆者の教室の大草敏史が中心となってこの数年の間に、数多い大腸常在菌の一種である *Fusobacterium varium* が UC 患者の大腸粘膜上皮に接着し、一部が免疫応答異常によって粘膜内へ侵入して、酪酸を産生して腸管上皮をアポトーシスに導いていることを明らかにした⁴⁾。さらに本菌に対する抗体価が高い UC 患者に、僅か 2 週間のアモキシシリン、テトラサイクリン、メトロニダゾールの抗生剤 3 者併用療法を行うと、殆どの UC が治癒することを明らかにした⁵⁾。まだ治療後一年の間に 20% ほどが再発するが、完全な除菌の失敗か、他種の細菌が病原性を発揮するのか、など明らかでない。しかし、若者を苦しめる UC 発生の根幹に細菌感染が関与することを証明し、約 80% の UC が治癒状態に至ったことは、特筆に値する発見と思われる。

同様な炎症性腸疾患であるクローン病 (CD) も、背景に免疫応答異常があるところに大腸のみならず小腸内の細菌感染が関与しているのであろう。さらに、胆石・胆嚢炎や膵炎などの腹部臓器の炎症性病変の大部分も慢性に経過する

うちに発がんにいたるが、ここにも細菌あるいはウイルスによる慢性炎症を背景として、胆汁酸や膵液・胃液などの化学物質や、さらに喫煙物質に含まれる発がん性因子が関与して発がん遺伝子異常を惹起するのであろう。

炎症性腸疾患と喫煙

喫煙が潰瘍性大腸炎 UC の発症・再燃を抑制 (odds 比 0.41)⁶⁾ し、CD には炎症促進的 (odds 比は女性で 4.2、男性で 1.5) に働く可能性については、古くから示唆されてきた。UC 患者では、禁煙により病変の活動性が高まったり、免疫療法の導入や入院治療を余儀なくされる頻度が有意に高まると言われる。しかし不可解なのは、非喫煙者 UC のほうが死亡率は低いという事実である。一方、CD では喫煙は病状を悪化させ、免疫療法の導入率を高めると言われる。従って、喫煙が腸管免疫に影響を与えることは疑問の余地がないが、詳細はなお明らかでない。

喫煙の腸管免疫への影響は、マクロファージに発現する nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) $\alpha 7$ subunit に対するニコチンの作用と関係するといわれる。IBD では、腸内細菌活性化により LPS が産生され、マクロファージの TLR4 受容体を介して TNF- α などの炎症性サイトカインが産生されるが、ニコチンや迷走神経刺激はそれらの産生を制御して、炎症を鎮めるというものである。弘前大学のグループは古くから UC の発症・再燃機序に迫ろうとして、喫煙との関連性を追及しているが、彼らのデータでは UC では interleukin (IL)-4, 5, 10 などのサイトカインを産生・分泌する Th2 細胞優位の免疫応答が、一方 CD では、IL-2 や interferon (IFN)- γ などのサイトカインを産生・分泌する Th1 細胞優位の免疫応答が惹起されており、また UC で亢進している IL-6 や IL-8 産生が喫煙者では亢進抑制が見られる事を明らかにした。

さらに、弘前大グループの他に防衛医大三浦らにより、IFN- γ や IL-2 や IL-10 などの遺伝子欠損マウスや DSS や TNBS 腸炎、oxazolone 誘発腸炎モデル、ヒトの T 細胞株を用いた実験や、

大腸炎を誘発したマウス脾臓での IL-13 の発現亢進などが観察され、結局腸炎に対する喫煙効果は、Th1 細胞機能の増強と Th2 細胞機能や炎症性サイトカイン産生抑制が関与するという結論が得られている。

また、富山医科薬科大の門脇らは oxazolone 潰瘍性大腸炎モデルを用いて、Th2 優位の免疫応答を確認しており、コリン性および PPAR γ を介する抗炎症・免疫機構が病変の制御に働くとの実験データを示している。

消化管運動・免疫を制御する腸管神経系と喫煙

昨今消化器機能異常が QOL に及ぼす影響についての問題が、functional gastro-intestinal disorders (FGIDs) として世界中で話題となっている。消化管機能は、消化・吸収・代謝・排泄能・下痢・便秘と関連し、消化管の神経・免疫・内分泌機能と連動しているが、これらに及ぼす喫煙の直接的・間接的影響が問題となる。消化管の免疫・神経系研究の中では、腸管神経系 ENS での神経伝達機構や腸管上皮での電解質輸送機構における nAChR の働きについて、静岡県立大学唐木らの興味ある研究がある⁷⁾。ニコチンは腸管粘膜下神経叢の nAChR の $\alpha 3$ あるいは $\alpha 5$ あるいはシナプス前に存在する $\alpha 7$ に作用するという。喫煙が消化管蠕動運動を亢進させることはよく知られた事実であり、喫煙が腸管平滑筋や粘膜での電解質や水分分泌などを介して腸管運動を制御することは生理的に重要な現象であり、臨床的応用が期待される分野であらう。発展を期待したい。

また、過去に、消化器臓器の血流や胃酸分泌機能、消化機能などとの関連で喫煙研究がなされてきたが、この 20 年間に胃や肝の微小循環に対する喫煙の影響が詳細に調べられており、多くは喫煙やニコチンは消化器系の組織血流を低下させるという成績であった。興味ある最近のデータは、独協大の米田による脳内のニコチンが脳-腸相関により肝血流を低下させるというものである。問題は血流低下が臓器・組織機能に対していかなる長期的な影響を与えるかにつ

いてであるが、多くは今後に期待したい。

慢性肝炎・肝硬変そして肝細胞がんへの道筋： ミトコンドリア異常の役割

慢性肝炎・肝硬変そして肝細胞がんの大部分がC型肝炎ウイルス（HCV）感染及びB型肝炎ウイルス（HBV）感染によることが明確にされたのは、つい10数年前のことである。それまでは肝硬変は代謝病の代表であり、肝がんはアフラトキシンやアゾ色素などによる化学発がんの代表とされていた。動物モデルは人のモデルにならないことがある典型例であった。

肝細胞がんは、主に肝炎ウイルス HBV や HCV 感染によるものである。抗ウイルス剤ががん治療・発がん予防に必須である。このことが明らかにされたのは、つい最近のことである。HBV の発見者はノーベル賞に輝いた。今日では、肝がんはウイルス炎症性発がんの典型とされ、主に炎症細胞浸潤によるサイトカインの作動、上皮細胞のアポトーシス、そして活性化酸素種（ROS）産生の増大により再生・増殖細胞・幹細胞の遺伝子異常がもたらされ、がん化への過程をたどることがほぼ明らかにされた。

食べすぎ・飲みすぎで ROS 産生が増える機序

筆者らは古くから、種々な発育速度を有する肝がんや肝臓の化学発がん、発がん過程、SV-40 変異培養細胞と変異前の親株との比較などで、ミトコンドリアの呼吸能がどのように変化するか、変化する呼吸鎖成分は何か、を調べていたが、発がん過程からミトコンドリアの呼吸系が異常を来し、特にミトコンドリアの DNA 依存性の蛋白質であり、電子伝達系の最終に位置して酸素分子 O_2 と反応するヘム蛋白質 cytochrome oxidase (aa3) の合成が、腫瘍の悪性度の高まりと共に低下して、核依存性の蛋白質 cytochrome c との解離が生じていることを明らかにした⁸⁾。

これはその後、ヒト慢性肝炎から肝硬変でも同様に細胞呼吸活性が病変の進行とともに低下し、ミトコンドリア DNA 依存性蛋白合成障害が

生じていること、さらに、肝臓組織は炎症反応によってラジカル生成が増え、脂質過酸化物が著しく増えることを明らかにした⁹⁾。結局は肝炎・肝硬変からの発がん過程でミトコンドリア DNA 異常により呼吸鎖が正常に進行せず、酸素の 4 原子還元、即ち水が生じなくなり、2~1 電子還元、即ち ROS を生じる。このことが、更なるミトコンドリア遺伝子異常を生み、核内がん遺伝子の異常・活性化、がん抑制遺伝子の不活性化、肝発がん過程を進行させることを示唆するものであった。

これらのミトコンドリア異常と発がんとの関係は、筆者がペンシルバニア大学時代に B. Chance 教授のもとで、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体（Complex）III に膜のエネルギー状態によって酸化還元電位が異なる二つの b 型 cytochrome があることを分光学的に発見し¹⁰⁾、これらの cytochrome はエネルギー保存反応のみならず呼吸調節に重要な働きを示すことを明らかにし、さらに SDH/fumarate reductase に存在する別の b 型 cytochrome を見いだしたことと関係する。後者は、無酸素状態やシアン存在下で還元されず、種々ながん細胞で著増する。さらに最近の線虫の研究では、その変異が呼吸能を著減させ、寿命を著しく短縮させることが明らかになった。したがって、ROS などによりミトコンドリア DNA 異常が惹起され呼吸鎖異常が生じると、食事やアルコール代謝の結果生じる NADH 酸化は、通常の電子伝達ルートを進行出来ないで、生体は恒常性を保つために TCA サイクルを回転させようとするために SDH/fumarate reductase 系へと、電子伝達を迂回させるが、その変異で ROS を多量に生み、そのために更なるミトコンドリア異常、核遺伝子異常が生じて、がん化が進むのではないかと考えられるのである。

たばこと肝臓がん

たばこ煙中の発がん化学物質としてベンツピレンとニトロソアミンがあるが、これらは活性体に代謝されて DNA アダクトを作って、腫瘍原

性を発揮する。喫煙物質が ROS 産生を促すことは、多くの研究で明らかにされている。たばこが肝臓がんのリスクを高めるのは、ROS (malondialdehyde など) 産生の増大を引き起こすことが主因と考えられる。

また過剰飲酒による肝がん発生や、現在世界中で問題となっている非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) にも ROS 産生が関与することが明らかにされつつある。

喫煙と胃がんリスク

喫煙としばしば対比される飲酒の胃がん発症への関与は、適量を飲むものでは発がんリスクが下がり、過剰飲酒ではリスクが増加するという、いわゆる J 型あるいは U 型を示す。すなわち、適正飲酒は百薬の長である可能性を示唆するが、一方喫煙は、ブリンクマン指数 (cigarette-years) から見ると、男性の胃がんリスクは少量喫煙でも高まり、さらに多量喫煙では linear 型にリスクが高まるという¹¹⁾。すなわち、男性の非喫煙者を 1 とした odds 比は、ブリンクマン指数 1-399 で 1.29 (95% confidence, intervals 0.76-2.18)、400-799 で 1.71 (1.05-2.80)、800 以上で 2.46 (1.49-4.07) であったという。しかし興味あることに、女性では、ブリンクマン指数 1-399 で odds 比 0.44 (0.20-1.00)、一方ブリンクマン指数 400 以上では 2.47 (0.91-6.68) であり、軽度喫煙者では、胃がんリスクが減少する可能性が示唆されたという。適正喫煙という言葉は認められてないが、ニコチンの神経免疫系への作用機序を考えると、適正な喫煙というものが存在する可能性は否定できない。

肝臓を主座とする代謝異常—生活習慣病の 発症進展と喫煙の問題

糖尿病や高脂血症、高血圧や肥満などの生活習慣病は過食と運動不足が主因であるが、消化管内における細菌・寄生虫・ウイルスなどの外敵と食事成分 (アレルゲン源) が肝の代謝異常、metabolic syndrome の発症に関わる、と筆者は

考えている。“食は福なり”と言われるように食は日々の生活の楽しみであるが、同時に“病は口から”と言われるように食が消化管免疫・神経・内分泌系を刺激・活性化・攪乱して、炎症性サイトカインや ROS 産生を生じて、肝臓の代謝能を攪乱する。肝臓へのエネルギー代謝負荷はミトコンドリア負荷となって遺伝子異常をきたす。肝への脂肪蓄積と炎症性サイトカインの侵襲は脂肪肝や NASH を生じ、また血液や胆汁成分への糖・脂質のオーバーフローにより高脂血症・各種生活習慣病あるいは胆石・膵炎などを生じる。食・消化管・肝臓軸への異常負荷が肝臓病のみならず多くの生活習慣病そしてがんを引き起こす機序が、熱心に研究されている。この道筋の解明とともに喫煙の問題点がより明らかになるであろう。

文 献

- 1) Kamada T, Kawano S, Tsuji S. Smoking and the digestive system. *J Gastroenterol* 1995; 30: 803-8.
- 2) Kawano S, Sato N, Tsuji S et al. Effect of cigarette smoking on the gastric mucosal blood volume and hemoglobin oxygenation in man. *Gastroenterol Jpn* 1989; 24: 1-7.
- 3) Watanabe S, Wang XE, Hirose M et al. Platelet-derived growth factor accelerates gastric epithelial restoration in a rabbit cultured cell model. *Gastroenterology* 1996; 110: 775-9.
- 4) Ohkusa T, Okayasu I, Ogihara T et al. Induction of experimental ulcerative colitis by *Fusobacterium varium* isolated from colonic mucosa of patients with ulcerative colitis. *Gut* 2003; 52: 79-83.
- 5) Ohkusa T, Nomura T, Terai T et al. Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40: 1334-42.
- 6) Johnson GJ, Cosnes J, Mansfield JC. Review article: smoking cessation as primary therapy to modify the course of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 921-31.
- 7) Mitsui R, Ono S, Karaki S et al. Neural and non-neural mediation of propionate-induced contractile responses in the rat distal colon. *Neurogastroenterol Motil* 2005; 17: 585-94.
- 8) Sato N, Hagihara B. Spectrophotometric

analyses of cytochromes in ascites hepatomas of rats and mice. *Cancer Res* 1970; 30: 2061-8.

- 9) Sato N, Hayashi N, Kawano S et al. Hepatic hemodynamics in patients with chronic hepatitis or cirrhosis as assessed by organ-reflectance spectrophotometry. *Gastroenterology* 1983; 84: 611-6.
- 10) Sato N, Wilson DF, Chance B. The spectral properties of the b cytochromes in intact mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1971; 253: 88-97.
- 11) Kikuchi S, Nakajima T, Kobayashi O et al. U-shaped effect of drinking and linear effect of smoking on risk for stomach cancer in Japan. *Jap J Cancer Res* 2002; 93: 953-9.