

Title	ホルモン依存性癌
Author(s)	松本, 圭史
Citation	癌と人. 29 P.2-P.4
Issue Date	2002-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23602
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

ホルモン依存性癌

松本圭史*

1. 癌とは

骨折が生じても元通りに直る、胃潰瘍が発生しても欠損部は埋まってくる、肝の一部を切除しても元のサイズになる、片方の腎を摘出して移植に使用しても残りの腎は肥大して2倍の働きを示すようになる。以上の事は、生体の一部が欠損すると、それを補うために生体の細胞は増殖（数が増す）する能力を有していることを示す。しかし、元通りになると増殖は止めることから、正常細胞の増殖はうまく調節されていることも知られる。

胃は内腔から外側にむかって、粘膜（上皮）、粘膜下組織、筋、腹膜から構成されている。食べすぎると、胃粘膜のあちこちに欠損が生じて急性胃炎、エロージオンとなる。胃痛、胃液の過剰生産、食欲不振等の症状が生じるが、絶食、節食を数日施行すると症状は消失する。この時に胃の組織をみると、粘膜の上皮は欠損部で増殖して粘膜は元通りになっている。しかし、この正常上皮の増殖は規則正しく、欠損部を埋めるとそれ以上は増殖しない。また、粘膜以外の粘膜下組織、筋、腹膜に上皮が侵入して増殖することは決しておこらない。勿論、血管やリンパ管の中に侵入して他の臓器（例えば肝、肺、リンパ腺）に移って増殖することもない。以上のような正常細胞の規則正しい増殖を再生と称するが、その増殖にはアクセルとブレーキに相当する遺伝子が作用し、必要な場合だけに増殖がおこる。欠損が生じるとアクセルが作動し、同じ細胞が増殖して一杯になるとアクセルがはずれブレーキがかかる。別組織にはブレーキがかかって決して侵入しない。中枢神経細胞と心筋を除くすべての生体の細胞には再生能力が大

なり小なり存在するので、生体内で傷の発生が絶えない我々は健康な状態で生存できるのである。

癌も生体の細胞の増殖という点では再生と同様であるが、癌細胞の増殖は再生と相違してアクセルもブレーキもうまく働かない。生体による調節が作動しないのである。胃癌細胞は正常胃粘膜を破壊して増殖する。表面では盛り上がっていくらでも増殖し、深部に向っては粘膜下組織、筋、腹膜内に侵入してこれらを破壊しながらいくらでも増殖する（浸潤）。また、血管内、リンパ管内に入って肝、肺、骨、脳、リンパ腺等に移動してこれらの臓器でも増殖を続ける（転移）。癌細胞の増殖はアクセルの踏みつけ、ブレーキが潰れた状態であり、癌細胞は全身に広がって生体が死亡する迄いくらでも続けて増殖する。

再生では、増殖が必要な場合にアクセルが入り、不必要になるとアクセルがはずれブレーキがかかる。癌細胞の増殖では、これらの調節がまったく作動しないのである。生体のすべての機能は遺伝子によって発現されているので、癌細胞は増殖に関与する遺伝子に異常が生じていることになる。癌細胞では、アクセルの踏みつけの状態になったような遺伝子（癌遺伝子）が発生しており、ブレーキに相当する癌抑制遺伝子がつぶれている。浸潤・転移を示す臨床癌になるには、5～10個の増殖に関する遺伝子の変異が生じていることが示されている。最初には一つの遺伝子変異（癌遺伝子の産生か癌抑制遺伝子の消失）が正常細胞に生じるが、これでは浸潤・転移を示すような癌細胞にならず、やや増殖に異常のある悪性化細胞となる。この悪

* (財)大阪癌研究会理事長、大阪大学名誉教授

性化細胞に5～10個の癌遺伝子の発生または癌抑制遺伝子の消失がつぎつぎと追加されて臨床癌になると考えられる。

2. ホルモン依存性癌とは

ホルモンによってその発生と増殖が促進される癌をホルモン依存性癌という。ホルモン依存性癌には種々の癌があるが、男性ホルモン依存性の前立腺癌と女性ホルモン依存性の乳癌が圧倒的に多い。したがって、ここでは前立腺癌と乳癌について述べる。男性ホルモンは前立腺上皮の、女性ホルモンは乳腺上皮の増殖を促進するので、ホルモンによって細胞分裂がおこる前立腺上皮と乳腺上皮はホルモン作用下では遺伝子変異が発生しやすくなる。また、変異を受けた細胞の増殖も性ホルモンによって促進されるので、性ホルモンは前立腺癌と乳癌の発生を大いに促進することになる。

幼時から精巣のない男子には前立腺癌は発生せず、幼時から卵巣のない婦人における乳癌の発生率は正常婦人の数十分の一である。男性ホルモンと女性ホルモンが作用しないヒトには前立腺癌と乳癌は発生しないのである。以上のことから、すべての前立腺癌と乳癌には内分泌療法（性ホルモンを除去する治療）が有効ではないかと考えられる。しかし、内分泌療法は臨床前立腺癌の70%、乳癌の30%だけに腫瘍の縮小を起こす。30%の前立腺癌と70%の乳癌では臨床癌になる迄にホルモン依存性が消失している。

前述の如く、癌細胞の増殖は生体の調節を受けないので、自律性にいくらかでも増殖するのである。しかし、ホルモン依存性癌では浸潤・転移を示すような増殖を示すためにはホルモンの作用が必要である。完全な自律性の増殖ではない。しかし、前述のように依存性癌のホルモン依存性は消失しやすいので、増殖を続けているとホルモンと無関係に増殖する一般的な癌に変化してゆく。以上の癌のホルモン依存性とその消失の機構を考えてみよう。

我々が長年研究してきた男性ホルモン依存性

マウスシオノギ癌を例に考えてみよう。シオノギ癌は男性ホルモンが作用すると増殖し、浸潤・転移も示すが、男性ホルモンを除くと腫瘍は縮小する。縮小した腫瘍は、縮小を続けて消失するもの、男性ホルモンが作用しないのに再増殖するホルモン非依存性癌に変化するもの、に分かれる。シオノギ癌の増殖は、男性ホルモンの作用で特異な増殖因子であるfibroblast growth factor-8 (FGF-8, 我々がクローニングした)が産生され、自己のFGF受容体に結合して促進される。男性ホルモン依存性を消失したシオノギ癌は、男性ホルモンが作用しなくてもFGF-8を産生して増殖するものに変化していた。浸潤・転移を示す増殖をシオノギ癌が示すためには5個の遺伝子変異が必要であると仮定すると、最後の遺伝子変化はFGF-8遺伝子と考えられる。男性ホルモン依存性のシオノギ癌ではFGF-8遺伝子からFGF-8が産生されるためには男性ホルモンが必要であるが、依存性を消失したものは、男性ホルモンが作用しなくてもFGF-8が産生されるもの（癌遺伝子）に悪性化した。以上のことから、浸潤・転移を示す癌増殖をおこすのに必要な5～10個の遺伝子変化のなかで、ホルモン依存性癌では最後のものがホルモン依存性に発現されると考えられる。そのホルモン依存性のアクセルが踏みつけの状態に変化するとホルモン依存性は消失する。

3. 癌の内分泌療法

前立腺癌の70%、乳癌の30%は性ホルモンによってその増殖が促進されるので、精巣と閉経前の卵巣摘出はそれらの癌には有効な筈である。癌の内分泌療法としては最初の頃は外科療法が主流であったが、内分泌療法の創始者であるHugginsは1967年のノーベル医学生理学賞を受賞した。性ホルモン依存性の進行性の前立腺癌と乳癌では内分泌療法の効果は劇的なものもあり、腫瘍は著明に縮小し疼痛も改善された。また、内分泌療法が有効な場合は数ヶ月から数年の延命効果も認められた。化学療法によって

生じる白血球減少，血小板減少，免疫抑制等の大きい副作用は無いので，ホルモン依存性で進行性の前立腺癌と乳癌に対しては非常によい治療法である。しかし，前述したように癌のホルモン依存性は消失しやすいので，内分泌療法を続けているとホルモン非依存性癌の再増殖が生じ，結局患者は死亡する。遺伝子に変化しやすいのが癌細胞の特徴であるから，内分泌療法下でホルモン非依存性癌が発生してくるのは当然のこととも考えられる。内分泌療法がよく効いたという話は多いが，内分泌療法で助かったという話は殆ど無い。前立腺癌や乳癌で内分泌療法が有効であれば，大した副作用も無くて数ヶ月から数年の延命がえられるのですばらしい効果ではあるが，内分泌療法には限界が存在する。したがって，前立腺癌や乳癌でも完治治癒を望むならば，早期に癌を発見して完全に摘除する

必要がある。

以上のように，男性ホルモンと女性ホルモンを除く内分泌療法は精巣と卵巣，副腎を摘出する外科療法が主流であったが，徐々に薬物療法に変化してきた。精巣や卵巣からの性ホルモン分泌を停止させる薬剤，性ホルモンの作用を前立腺癌や乳癌レベルで消失させる薬剤等を使用するのである。種々の薬剤が研究・開発され薬物内分泌療法全盛時代になっている。しかし，手術をしなくても性ホルモンの作用を除くレベルにとどまるので，その効果はHugginsの精巣摘出，卵巣摘出と同様である。有効率は前立腺癌で70%，乳癌で30%と同様であり，ホルモン依存性の消失も同様に発生する。したがって，基本的にはHugginsの時代から進歩していないが，手術をしなくてもよいという改良はなされた。

ガン予防の十二か条

日常生活で実行してみましょう。

- ① いろどり豊かな食卓にして、バランスのとれた栄養をとる。
- ② ワンパターンではありませんか。毎日、変化のある食生活を。
- ③ おいしい物も適量に、食べ過ぎは避け、脂肪をひかえめに。
- ④ 健康的に飲みましょう。お酒はほどほどに。
- ⑤ たばこを少なくする。新しく吸い始めることのないように。
- ⑥ 緑黄色野菜をたっぷり。食べ物から適量のビタミンと繊維質のものを多くとる。
- ⑦ 胃や食道をいたわって、塩辛いものは少なめに、あまり熱いものは冷ましてから。
- ⑧ 突然変異を引きおこします。焦げた部分は避ける。
- ⑨ 食べる前にチェックして、かびの生えたものに注意。
- ⑩ 太陽はいたずらものです。日光に当たり過ぎない。
- ⑪ いい汗流しましょう。適度にスポーツする。
- ⑫ 気分もさわやか。からだを清潔にする。

——国立がんセンター提唱——