



Title	一人の基礎研究者から見たがんのがん対策
Author(s)	豊島, 久真男
Citation	癌と人. 2015, 42, p. 3-7
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/51084
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

一人の基礎研究者から見たがんとかん対策

豊島 久真男*

はじめに：大阪癌研究会の思い出

大阪癌研究会の前身である大阪癌治療研究会は私が幼稚園時代の発足ということで、その成立は知る由もないが、私が、大阪大学医学研究科の大学院生として微生物病研究所（微研）に入った時からその存在を身近に知ることになった。特に、友人のご母堂が微研附属病院で、がんのラジウム治療を受けておられた時の印象が強烈に残っている。

私自身は、釜洞醇太郎先生の主宰される感染病理学研究室でウイルス学の研究に従事していた。当時、附属病院外科の芝 茂先生が、網内系腫瘍の臨床研究をされ、釜洞先生のところに病理所見の相談に来ておられたので、癌研究は身近に感じていた。芝先生のご依頼で、網内系腫瘍で亡くなられた患者さんのご遺体の病理解剖をお手伝いしたことも鮮明に覚えている。

その後、ウイルス研究に専念し、大阪府立公衆衛生研究所に出向していたが、医学部卒業後10年目に釜洞先生に呼び戻されて、がん研究に転向することになった。

思えば、大阪癌治療研究会が、大阪癌研究会に改組され、釜洞先生が、その理事長に就任された時期に一致している。まだ癌のメカニズムは何も分かっていなかった。この時から、半世紀にわたりがん研究に専念することになった。そして、大阪癌研究会が公益財団法人に改組される直前には理事を務めさせて頂いた。

癌はどうしてできるか：

癌は遺伝子変異の積み重ねによって発生する。第一の原因は、細胞の増殖を担っている増殖因子や、それを受けて細胞に増殖の信号を発

する増殖因子受容体等が、変異によって制御を外れ、止まることなく増殖の信号を出し続ける（プロト癌遺伝子の癌遺伝子化）。また、細胞の正常な増殖を制御するための遺伝子が、変異によって機能を失い、細胞の増殖をコントロールできなくなる（癌抑制遺伝子の機能消失）。更に、遺伝子の変異には依らない後世的な影響で起こるDNAやヒストンのメチル化が、癌遺伝子や癌抑制遺伝子の発現を変える（エピジェネティック）。等が重なる事によって癌が発生すると考えられている。ではこれらの過程はどの様にして証明されて来たのだろうか。

発癌のメカニズムⅠ（癌遺伝子）

20世紀に入り、煙突掃除人の皮膚癌、コールタール塗布による実験動物の癌、X線を用いる医師の癌などが報告されるようになり、突然変異により癌が作られる可能性が考えられるようになった。

1910年、P. ラウスは感染によって固形腫瘍を作る驚くべき肉腫ウイルスを発見したが、長い間その価値は認められなかった。1950年代に入り、H. テミンらがラウス肉腫ウイルスの優れた実験系を開発し、癌の研究が進み始め、ラウスは1966年（発見の56年後）にノーベル賞を受賞した。1969年には、ラウス肉腫ウイルスは細胞を癌化する遺伝子を持つことが証明され、1975年にはその遺伝子が正常な動物の遺伝子由来であることが認められた（M. ビショップとH. バーマス：ノーベル賞1989）。かくして、癌は正常な遺伝子（プロト癌遺伝子）が変異を受けて細胞の癌化に働くようになったのではないかと予測されるようになった。では、どの様な遺伝子

*理化学研究所研究顧問、東京大学名誉教授、大阪大学名誉教授

が癌を作るのだろうか？

1970年には、H. テミン等がRNAをDNAに読み替える逆転写酵素を発見した(1975年：ノーベル賞)。更に、D. ネイサンズ等がDNAの特異配列を認識して特異的に切断する酵素を発見(制限酵素、1978年ノーベル賞)などを応用して、色々な遺伝子をもつDNAを特定の配列をもとに、切ったり、継いだり出来るようになり、色々な遺伝子の研究が急速に展開した。癌遺伝子についてもたくさんの候補が発見され、本当に癌遺伝子として働いているのかの確認と、その正常型であるプロト癌遺伝子の機能解析研究へと進んだ。こういった研究の進展から、細胞の増殖因子やその受容体、さらにそれらの増殖シグナルを伝え、細胞を増殖に導く一連の遺伝子が、変異や遺伝子増幅、制御の異常等によって増殖の信号を出し続ける様になると癌遺伝子として働く。さらに関連した遺伝子の変異を重ねることによって、より悪性度の高い癌に変化してゆくという道筋が明らかになってきた。

発癌のメカニズムⅡ (癌抑制遺伝子)

癌遺伝子の研究が進み始めた頃、もう一つの道筋、細胞の増殖を抑える遺伝子の機能喪失の研究も進み始めた。その進展は子供の目の網膜芽細胞腫の研究によってもたらされた。家族性の網膜芽細胞腫は親の癌抑制遺伝子Rb(父親が1対、母親が1対の4つあるRb)の中の一つが機能を失った変異を持っている。その変異Rbを親から受け継いだ子供は、一对のRbの中で一方がすでに機能を失っているため、正常な方のRbが変異で機能を失うと発癌するので癌になりやすい。一般的には2歳くらいまでに両眼の腫瘍を発生する。同じ両親からの子供でも、両親から正常なRbを受けた子供は、2つのRbが重ねて変異を受けないと網膜芽細胞腫にならない。従って、この癌に罹りにくいし、罹っても片眼の腫瘍であり、発生の時期も遅れる。このように、細胞増殖のブレーキ役が壊れるときは相同遺伝子の片方だけの破たんでは癌

にならず、両方が失われて初めて癌化する、このようなものを癌抑制遺伝子と呼ぶ。

その後の研究の展開によって、家族性大腸腺腫症(APC)、ウィルムス腫瘍(WT1)などをはじめ、多種多様な癌抑制遺伝子が見つかって、特殊な癌以外でも癌抑制遺伝子の変異が発癌に関係していることが知られている。

発癌のメカニズムⅢ (癌化の道程)

癌は一日にしてならず：癌の始まりは前の二つの項で述べた癌原遺伝子の活性化変異による癌遺伝子化、癌抑制遺伝子の機能消失変異によって起こる制御不全、などがおきた状況であるが、単純な一つの変異によってすぐに発癌に至るわけではない。実験系においても、少なくとも、発癌に最適の変異が二重に重ならないければ正常細胞は癌には変身しない。一つの感染でいきなり癌を作るラウス肉腫ウイルスは、活性化した癌遺伝子(一段目)がウイルスに取り込まれて、制御できない発現(二段目)も獲得している二重の変異を持つからである。偶然の変異や調節不全が発癌に都合よく重なるチャンスはそんなに多くない。加えて、人を含めあらゆる生物には遺伝子コピーの間違いを修理する機能も備わっている。ということで、体中に癌が発生することはない。しかし、残念ながら、コピー間違いの全てが修復されるわけでもないので、年齢を重ねるほど変異が蓄積し、その故に歳とともに癌に罹患する割合が増える(高齢者の発がん率は高い)のは致し方のないことでもある。

このような癌のでき方を説明する考えを多段階発癌説と言う。発癌のきっかけを与えるものをイニシエーター、癌の進行を促すものをプロモーターと言う。イニシエーターには多くの発癌物質(生活環境の中ではたばこや大気汚染)放射線、B型、C型肝炎ウイルス、パピローマウイルス、成人T細胞白血病ウイルス、ピロリ菌など様々な原因があげられる。プロモーターとしては、変異原性は持たない塩のようなものもあるが、多くのイニシエーターはプロモー

ターとしての作用も持つ。

癌の予防

1981年(昭和56年)癌が日本の死亡原因の第一位になって以来その座を他の疾患に譲っていない。単純に癌が増えたと言うよりは、感染症や続いて血管障害による死亡が減少したので、日本の社会が高齢化し、癌多発年齢が増えたことによる。今や日本人の三人に一人は癌で亡くなる。癌の診断と治療の進歩によって、治療後の5年生存率が50%を超えたことを思えば、日本人の癌罹患率は50%以上と言うことになる。今や「私の家族には癌はおりません」と言う人にお目にかかることは殆どなくなった。しかし、癌の種類別にみると、肺癌や大腸癌、乳癌、の死亡は増えているが、胃がんの死亡は減少している。このことは癌による死亡を減らせるか先送りにできる可能性を示している。

タバコと癌：喫煙者に肺癌が多いことは長い間問題にされながら、日本ではなかなか禁煙運動はひろまらなかった。アメリカでは1960年代から禁煙運動が盛んで、医学系の建物内では禁煙が当然とされていた。そのアメリカで統計上肺癌が減り始めたのは1980年代に入ってからであった。日本で禁煙が本格的になったのは21世紀に入ってからのこと、肺癌が減少に転ずるにはまだしばしの時間経過が必要だろう。喉頭がんはもっと明確で、喉頭がん患者の99%が喫煙者だと言われている。食道癌、胃癌、大腸癌などタバコは多くの癌に関係しているので、禁煙は常に癌予防の最先端にあげられる。特に喫煙と飲酒の両者を続けることは食道癌や肺癌の確率を驚くほど高めることは今や常識となっている。

食事と癌：日本人のハワイやアメリカへの移民の調査で、年代を重ねるとともに、日本で多かった胃癌が減り、日本で少なくアメリカで多かった大腸がんが増えることが明らかになっ

た。このことは食習慣の変化が、癌の種類や頻度に関係して来ることを示した重要な知見であった。また、秋田県は脳卒中が多いことで知られていたが、塩分の取りすぎが問題とされ減塩のコーホート研究が行われた。その結果、脳卒中が減少したのみでなく、胃癌も減少したことが判明し、食塩は胃がんの推進役(プロモーター)となることが推定され、その後の研究で高濃度の食塩は胃がんのプロモーターと認められた。また、過度の焦げ魚等焼け焦げに発癌物質が含まれることや、特定のカビや食物の中にも発癌物質が含まれる例が知られるようになって来た。更に、肥えすぎや糖尿病にも癌に罹患する機会を増やすことが明らかにされている。

感染症と癌：癌の原因となる感染症の中でよく知られたものは、EBウイルス、B型肝炎ウイルス、C型肝炎ウイルス、ヒトパピローマウイルス、成人T細胞白血病ウイルス、ピロリ菌等があげらるが、日本で重要なものを取り上げて少し説明したい。

B型肝炎ウイルスは主に出産期における母児感染と、輸血などによって感染し、肝炎が慢性化したのちに肝癌を起こすことが知られている。ウイルスワクチンの開発や、出産期、輸血などの注意深い処理で感染は予防されているが、若年期に感染した高齢者の肝癌が今も絶えない。慢性肝炎でも節制すれば肝癌になる機会は減る。

C型肝炎ウイルスは20世紀末に発見され、慢性肝炎と肝癌の重要な原因とされている。母子間、輸血、注射器の使い回し、などでの感染様式が明らかにされ、感染は予防されているが、B型肝炎ウイルスの場合と同様、高齢者の肝癌発症は今も問題となっている。

ヒトパピローマウイルス(HPV-16, 18)は疣の原因ウイルスの中で、子宮頸がんの原因と予測されていたが、予防ワクチンの開発によって原因説を証明した(H. ツア ハウゼン：2008年 ノーベル賞)。若年の発症が多いのでワクチンによる予防が期待される。

成人T細胞白血病は1970年代に高月らが発見した。その日本特有の白血病の原因として、成人T細胞白血病ウイルスが、多くの日本人研究者によって同定、解析された。米国でR.ギャロのグループが皮膚疾患の原因ウイルスとして、その直前に報告していたもので同じウイルスである。乳児期感染者の一部が成人後に発病する。主な経路は、母乳と臍帯血中のリンパ球を経た母児感染と同定されている。かなりうまくコントロールされるようになった。

ヘリコバクター・ピロリいわゆるピロリ菌であるが、B. マーシャルとJ. ウォーレンが胃潰瘍の原因菌として同定し、その後、胃癌の原因と証明された(2005年ノーベル賞)。この細菌は胃の中で増え、定着する珍しいもので、培養は難しかった。先進国の中では日本が唯一の重度汚染国で、20歳代で25%、50歳以上では80%を超す感染率と言われている。症状は胃炎、胃潰瘍を示すものが主体で、それらの中から高率に腸上皮化性に伴った胃癌の発生を見る。日本ではバリウム造影剤X線による初期胃がんの検出で胃がんの早期発見早期治療、さらに胃の内視鏡検査による初期胃がんの検出効率化により、胃癌による死亡率は減少に転じたものの、男性の胃癌の発生率は依然として肺癌より高い第一位を示している。このことを踏まえ、胃からピロリ菌を除去する研究がすすめられ、ピロリ菌感染を除去した胃の癌発生率は著明に低下することが証明された。更に、胃炎や初期胃がんの治療後でも、ピロリ菌を除去した場合はその後の胃癌発生、再発の率が明らかに低下することが確かめられた。この結果を踏まえ、胃炎や胃潰瘍患者に対するピロリ菌除菌治療が推奨され、健康保険の適用が承認されている。

職業癌という言葉は最近あまり聞かなくなったが、飛沫アスベストによる悪性中皮腫は今も絶えず、又、換気不良印刷工場における有機溶媒による胆管癌多発等まだまだ重要な問題が残されている。

癌の治療

私は基礎専門なので、診断、治療を一括して簡単に思うことのみを上げさせて頂きたい。

骨子は早期発見、早期治療にあることは言うまでもない。胃のX線造影検査の導入、内視鏡検査の進歩、便のヒト型ヘモグロビン検出による潜血反応、喀痰、尿の異形細胞検査、乳癌のX線検査、などによる早期発見の進展は目覚ましいものがあつた。それでも食道や心臓の陰に隠れた肺癌の診断遅れは問題であつたが、ヘリカルCTの開発で、1cm未満の肺癌が正確に検出されるようになった。検査は有効であるが、放射線暴露の多さを考えると、今後に残る大きな問題は検査に伴う放射線暴露の低減であろう。

癌の治療についても、外科治療の低侵襲化による患者負担の軽減は目覚ましいものがある。この事は患者の早期離床を可能にし、高齢者の外科手術をも可能にした。ただ、内視鏡手術はまだ一般化の途上にあると思う、適切な訓練が重要であろう。術後ケアでの目覚ましい進歩は発想の転換からもたらされている。患者の口腔ケアの導入で、手術後感染症が激減し癌手術の予後改善につながつた。

放射線治療には二つの大きな進歩があつた。一つは粒子線照射治療の開発で、アメリカ等で研究が中断されていたが、日本では重粒子線治療として見事に開発に成功した。これは日本の核物理グループのヒットと言えよう。この治療法は標的と決めた癌を正確に照射破壊し、周囲に影響を与えない事を目的としたもので、がん治療の中で最も低侵襲である。従って、リンパ節や遠隔転移の治療には、独立の照射か、別個の治療、例えば手術や免疫治療などを併用する必要がある。粒子線治療の最大の欠点は、建設や電気料金など、治療にかかる費用が高額なところである。

今一つの優れた療法は、多方向からX線照射を行って皮膚などのX線障害を避けながら、目標とする癌に集中してX線を照射する方法の開発である。費用はかなり抑えられ、多くの医療

施設で用いられている。従来のように照射の入り口にやけどを負わせる様な強い副作用はないものの、癌以外の広い範囲に低量のX線が照射されることは避けられない。

抗がん剤療法は、従来の増殖する細胞には全て細胞毒性を示す薬剤が、今も癌治療の中心であることに変わりはない。副作用も大きいので、癌の状況に対応した適切な使い方が模索されている。特に、ドラッグデリバリー（癌細胞特異的に薬剤を届ける手段）の開発が加速している。唯、何れ癌細胞に薬剤耐性が出てくることは避けられない。

21世紀に入り、癌細胞に特異的に働いている癌遺伝子産物であるタンパクを標的とした癌分子標的治療薬が開発されてきた。その多くは、細胞の増殖を促すチロシンリン酸化酵素の阻害剤である。最初の分子標的治療は、20世紀末に開発された急性骨髄性白血病に対するイマチニブで、フィラデルフィア染色体を持つ患者に著効を示した。これに続く新しい分子標的治療

の対象は、肺腺癌や胃癌、乳癌等、重要なものも多いが、標的が重要なタンパクなので、副作用にも十分な用心が必要である。近年、手術摘出癌で特異的に発現している癌遺伝子の解析から、個別の癌に特有の染色体転座型癌遺伝子を見出し、個別に特異的な分子標的療法を行う例が出ている。見つかった場合には特異性も高く、副作用も少ない優れた治療が期待できる。

20世紀末から、癌に対する免疫が見直されてきた。一つは癌遺伝子に対する抗体療法で、分子標的治療の一つとして、単クローン抗体を用いた有効な治療がすでに多数開発され実用化されている。今後の癌治療の中心を担うことが期待されるものは、患者自身が、抗体や細胞性免疫を獲得することを目指した免疫強化である。自然免疫と獲得免疫のメカニズムに基づいて免疫強化を目指した各種療法、さらに、癌に発現しているペプチドに基づいた免疫標的療法等で、まだ実用化努力の段階にあるが、これからの発展が期待される。