

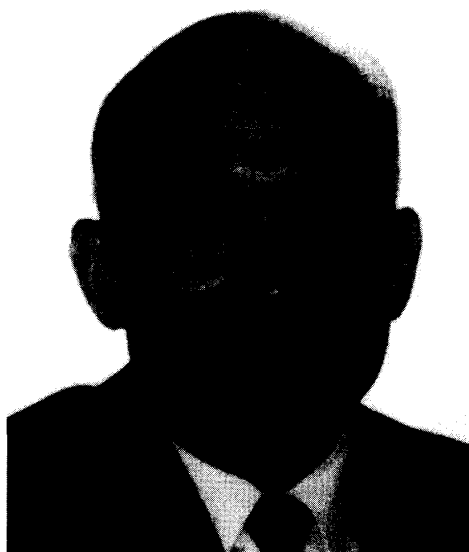
退官記念講演  
「ホルモンと発がん」

伊 藤 明 弘

広島大学原爆放射能医学研究所：予防腫瘍研究分野教授

平成13年2月23日

(於：広島大学医学部第5講義室)



### 伊藤 明弘 教授 略歴

#### 【学歴】

昭和31年3月 広島県可部高等学校卒  
 昭和37年3月 広島大学医学部卒  
 昭和42年3月 広島大学大学院医学研究科病理学専攻博士課程後期単位取得退学 1967  
 昭和43年2月22日 同上 終了(医学博士) 1968

#### 【職歴】

昭和43年1月 広島大学原爆放射能医学研究所(原医研)助手  
 昭和44年2月 米国コロンビア大学・癌研究所  
 昭和50年7月 広島大学原医研・助教授  
 昭和50年8月 国立がんセンター・病理室長  
 昭和54年4月 広島大学原医研・教授

#### 【所属学会と専門領域】

日本病理学会(評議員), 日本癌学会(評議員), 日本毒性病理学会(理事, 評議員, 学会長), 日本内分泌学会(評議員), 日本放射線影響学会, 下垂体研究会(幹事, 会長), 米国がん学会

#### 【顧問】

放射線影響研究所, 三原市医師会病院,

主な著書: 原爆の後遺症(文光社, 1999), 味噌の生物効果—特にがん予防の立場から(広島医学, 1994), 日本病理学体系・内分泌(中山書店, 1984), その他, 原著論文150編(1997年現在)

#### 【テレビ出演, 雑誌掲載】

NHK, 日本テレビ, 富士テレビ, 中部, 宮城, 中国, 愛媛テレビなどに出演, 各種新聞・雑誌に掲載: トピックスは, 味噌やがん予防について

#### 【資格】

医師免許, 日本病理学会認定医, 日本毒性病理学会認定医

I 原医研病理及びニューヨーク・コロンビア大学がん研究時代

私は1968年“頭部X線局所照射と I<sup>131</sup> 投与による下垂体腫瘍の発生”というテーマで医学博士の学位を取得した(図1)。

これが、放射線とホルモンによる発がん研究の発端となった。私は横路謙次郎、滝沢韶一両先生の師でもあるコロンビア大学癌研究所のJacob Furth 博士のもとでその後の約四年間を勉強させて頂いた。当時の研究テーマは、下垂体ホルモンとその支配臓器である甲状腺、乳腺、副腎皮質、卵巣での生理的・病理的現象の解析であり、その中に「発がん研究」も含まれていた(図2)。なお、図の中にはホルモンと発がんの研究を中心に関連分野の重要な発明・発見を列記した。その当時の主な研究テーマを列記してみると、

ホルモンと発がん

1. NYC・コロンビア大学癌研時代(1969~1974)

原医研・環境生物  
伊藤明弘

最終講義

平成13年2月23日(金)

乳がんの卵巣摘出術	Beatson	十九世紀末
前立腺がんのホルモン療法	Charles Huggins	1966 Nobel Prize
発がん性ウイルス	Payton Rous	
実験的内分泌腫瘍株の樹立	Jacob Furth	GHシリーズ
免疫組織化学法の確立	Paul中根	Coonsの蛍光抗体法
ホルモンの作用メカニズム	Sutherland	1971 Nobel Prize
腫瘍ウイルスの研究	D. Baltimore, H. M. Temin, R. Dulbecco	1975 Nobel Prize
RIA 法の確立	Rosalyns Yalow (Bearson)	1977 Nobel Prize
Brain Peptide	RCL Gilman, AV Schally	
Retrovirus in genome	JM Bishop, HE Verms	1989 Nobel Prize

1968.2: 学位 頭部X線照射と<sup>131</sup>I併用投与による実験的下垂体腫瘍の発生  
広島大学医学雑誌, 15巻, 768-808, 1967.

図1

図2

1. ホルモン依存性乳がんの樹立と移植株の保存; F344 及び W/F ラットを用いて、これらに 7, 12-DMBA や E<sub>2</sub> の持続投与を行い誘発された乳がんを、同系ラットに継代移植すること、この場合、E<sub>2</sub> や下垂体ホルモンである prolactin (下垂体腫瘍株 MtT を移植する) の投与により増殖するものを選別する。一方、乳がん組織を *in vitro* で培養液中に種々のホルモンを添加して腫瘍細胞での DNA 合成の変化を調べる。
2. Radio-immunoassay 法の確立; 血中の微量ホルモン測定法として考案された上記の方法について原案者の Rosalyn Yalow らに師事して方法を確立する。この方法で重要な点は、1) 目的とするホルモンと放射性 I<sup>125</sup> (又は I<sup>131</sup>) を結合させる、2) ホルモンに対する特異性の強い抗体を得る、3) 血中ホルモン測定可能な標準曲線をつくることなどであった。測定したホルモンは、プロラクチン、成長ホルモンの二つであった。
3. 下垂体分泌細胞の同定; 従来用いられた H&E 染色法などによる非特異的染色法にかわって、各種ホルモンに対する特異抗体の開発により、免疫組織化学的染色法が可能になった。その中心は、Paul K.Nakane らのペルオキシダーゼ染色による各種下垂体ホルモンの染色法であった。これらの研究を通じて1) 正常下垂体前葉細胞ではホルモン分泌能に律則性があるのに反し、腫瘍化すると血中ホルモンは増大するのに反し、下垂体細胞中ではホルモン含有量が著減することが明らかとなった。
4. GH シリーズの樹立; Furth, 横路らの作製した下垂体腫瘍株 MtT/W5 があり、これは放射線誘発腫瘍であり世界的にも広く分与されている。Tashijan らはこれを *in vitro* に適合させ、GH1-5 の細胞株を樹立し、これらを用いて多くの研究者により下垂体細胞に関連した多くの関連因子が固定された。

2. 国立がんセンター時代(1975~1978)

II 国立がんセンター研究所時代(1975~1978)(図3)

渡辺漸病理部長(もと原医研病理教授兼所長)のもとで、約3年間に亘り、国立がんセンター研究所病理部に勤務した。国立病院の中核機能を持つ当院では、数多くの人体解剖が行われ、全臓器のがんの解剖に携わった。特に我々の研究室は悪性リンパ腫の中心機関としてその

- 1) 人体解剖: 約800例(90自験例)
- 2) 悪性リンパ腫の診断と実験系の確立
  - ・ T・B分類の導入
  - ・ 実験的ホジキン・リンパ腫の誘発
  - ・ 悪性中皮腫の研究: ラットモデルの作成と金属の分析
  - ・ 副腎皮質ホルモン産生下垂体腫瘍 (AtT-20) による腫瘍細胞死

図3

機能を発揮し、多数例の剖検症例の収集と同時に臨床側の下山正徳先生を中心としたグループに集まるリンパ腫疾病の病理分類が中心テーマの一つとなった。この研究では、福島医大病理より加わった松田幹雄先生の協力が得られ、免疫学的マーカーを指標としたリンパ腫の分類が行われた。一方、実験的には SJL マウスを用いてホジキン型リンパ腫モデル系の樹立を目指したが成功しなかった。又、悪性中皮腫における鉄金属と発がんの関係について検索したが、これも難解なテーマであり実りのある成果は得られなかった。一方、柳原五吉博士を中心として、マウス下垂体腫瘍株である ACTH 産生 AtT-20 の培養細胞の樹立化を行い、特徴ある株を作成し、JJCR に発表した。

III 広島大学原医研・放射線誘発癌部門及び予防腫瘍研究分野時代 (1979~2000) (図4)

A 下垂体腫瘍発生とホルモン依存性の研究 (図5)。a) その第一は、E<sub>2</sub> 依存性下垂体腫瘍株 MtT/F84 の樹立である。下垂体前葉は E<sub>2</sub> 単独で腫瘍化する例外的臓器であり、その特徴を調べるためにも、腫瘍株の樹立が急務であった。藤本成明、井上金治博士らの協力を得て4つの培養株が樹立され、それぞれ特徴を示して、国内はむろん、世界の研究者にも供されるようになった。その樹立過程と特徴は各々 (図5, 6) に示されている。これらの腫瘍株は、1968年 Furth, Yokoro, Tashijan らにより樹立された GH シリーズに匹敵するものであり、E<sub>2</sub> 依存性という面では前者に優っている。また、これらの腫瘍株を利用して Leukemia Inhibitory Factor (LIF) や IL-6 が下垂体細胞の増殖因子であることも明らかにされた。b) この MtT シリーズと並行して、マウスに放射性 I<sup>131</sup> 投与により樹立された TtT/GF は、興味ある腫瘍株である。この細胞株は TSH 分泌細胞を中心に樹立されたものであるが、その分泌能と同時に、これら分泌細胞に囲まれて、分泌顆粒の極めて乏しい線維芽細胞様の紡錘形細胞が単離された。この細胞はグリア細胞 GFAP や S100 蛋白抗体に陽性反応を示し、*in vitro* で細胞突起を出すことから、井上らは下垂体前葉に存在する follicle stellate 細胞 (前葉の幹細胞) の可能性を示唆している。更に興味

あることは、この TtT/GF 細胞を先述した MtT/F84 より分離された垂型の一つ MtT/S 細胞 (成長ホルモン産生) を混合培養してヌードマウスに移植すると MtT/S 単独に比べはるかにその増殖速度が早まることが明らかにされた。従って、TtT/GF と MtT/S の間の相互干渉作用が示唆された。

3. 原医研・放射線誘発癌研究部門→予防腫瘍研究分野 (1979年以降~現在)

A. エストロゲンによる下垂体腫瘍発生とホルモン依存性の研究

- ・性ホルモン依存性下垂体腫瘍株の樹立 (MtT/F84, SM, S, E)
- ・エストロゲンによる細胞増殖機構の解析
- ・乳がん、甲状腺がん発生における下垂体ホルモンの役割
- ・放射線誘発マウス下垂体腫瘍の生物学的特異性

研究担当者：藤本成明、川島研吾、井上金治 (埼玉大)、川本敬一 (富山薬大)、Bidyut Roy, 丸山 聡、浅野耕助 (魚住 徹、碓井 亜)

Cancer Res, Endocrinology, Endocrine J, Jap J. Cancer Res, etc

図4

Morphology of four cell lines

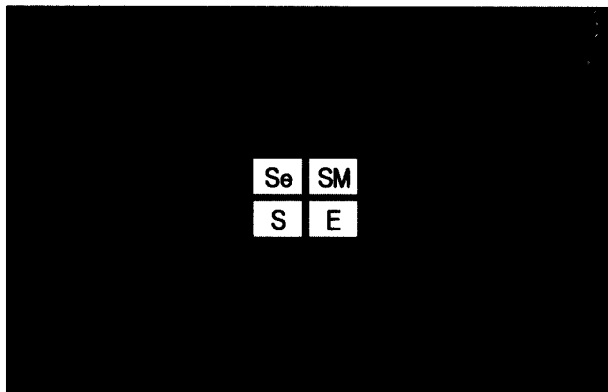


図6

Establishment of MtT/F84 *in vivo, in vitro*

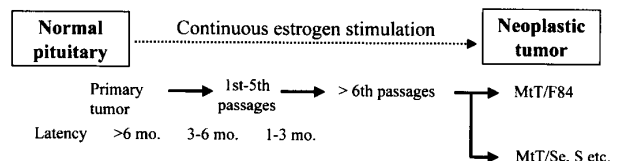


図5

B. マウス肝腫瘍をマーカーとした放射線のRBEと性差・性ホルモン

- ・γ-ray, neutron, tritiumと発がん
- ・性差・去勢・性ホルモン投与、ホルモン拮抗剤による腫瘍発生率の変動
- ・Free radicals と発がん
- ・Adaptive response (適応応答) : Adaptive dose (1-20 cGy) and Challenging dose (2-4 Gy)

研究担当者：渡邊敦光、内藤正志、内藤幸子、高橋忠照、山田和正、Peter Osa Ogundigie, Goutam Roy, 中谷玉樹、Dilip Bhattacharjee

J Radiation Res, Cancer Res, Jap J. Cancer Res, In Vivo, Radioisotope, etc

図7

B マウス肝腫瘍モデルをマーカーとした放射線の RBE と肝腫瘍発生における性差、性ホルモンの効果 (図7)

マウス肝腫瘍モデルは種々の遺伝子や環境要因により多く変動する系である。この系を用いて、ガンマー線、熱分裂中性子線 (Cf), トリチウム水などにより容量依存性の腫瘍発生を観察した。特に Cf では 5 cGy 以下の低線量でも既に照射効果が認められ、RBE の算定に適したモデルである。Cf の 0~200 cGy では、照射線量に強い相関を示して雌雄両性ともに発がん率は上昇したが、雌に比べ雄で常に高い発現率を示した (図8)。次に肝腫瘍発生における雌雄差を検定するために、図9に示す如き実験を行った。なお、本実験は、発がん物質として短期で肝腫瘍発生が可能な diethyl-nitrosamine (DEN) を用いた。雌雄のマウスを各々去勢して DEN を投与すると、雄では発生率の有意な低下、雌では軽度上昇が認められた。ここで、両去勢群にテストステロンを投与すると、雄では非去勢の正常雄に匹敵する肝腫瘍発生率を認めた。一方、去勢雌ではテストステロン投与により更に発生率の軽度上昇を認めた。但し、雄の値には及ばなかった。この実験の延長実験として、下垂体 LH-RH のブロッカーとして開発され、既に前立腺癌の治療薬として使用されているリウプロレリンを正常雄に投与し、去勢雄と比較した。その結果、去勢とほぼ同程度に高度の肝腫瘍抑制効果を示した。

この他に、マウス肝腫瘍発生をマーカーとした実験として被爆2世の腫瘍発生のモデル実験を行った。雄マウスに 0~200 cGy の Cf を照射、その2週間後に正常雌と交配、出生児について約1年間半の観察を行い、肝腫瘍の発生率を調べた。その結果、50 cGy の雄と交配した母親より出生した F<sub>1</sub> では、非照射雄群の F<sub>1</sub> に比べ有意な肝腫瘍の発生率上昇を認め、放射線照射の F<sub>1</sub> への発がん効果の伝播を証拠づけた (図10)。又、C3H 系マウスを用いて自然発生の肝腫瘍を観察し、実験群に10%味噌含有餌を設定すると、有意に肝腫瘍の発生が抑制されることが明らかとなった。同様の結果は、B6C3F<sub>1</sub> マウスを用いて Cf 照射マウスでも同様に10%味噌含有餌により肝腫瘍発生の抑制効果を明らかにした。

C 乳がん及び甲状腺がん発生における性ホルモン、植物ホルモン (味噌、大豆、イソフラボン) 及び内分泌かく乱物質の影響 (図11) 昭和49年朝日賞を受賞された秋月辰一郎氏は、『体質と食物』という著書を出されている。この医師は、自らが長崎在住時に被爆体験者であり、虚弱体質であった。いろいろの治療を患者に施し、自らも

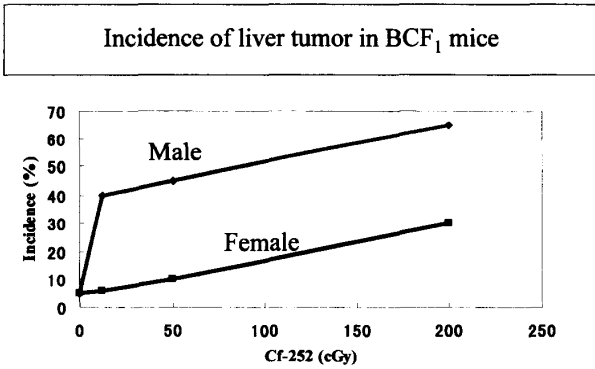


図8

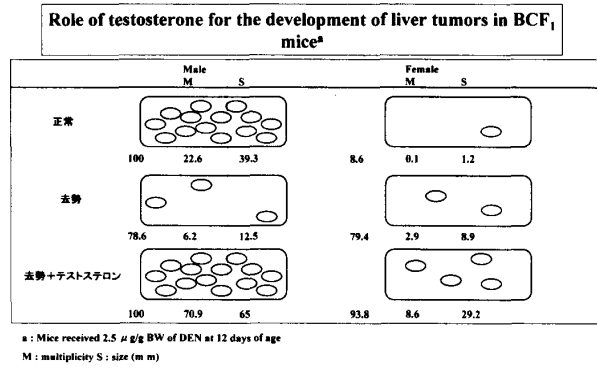


図9

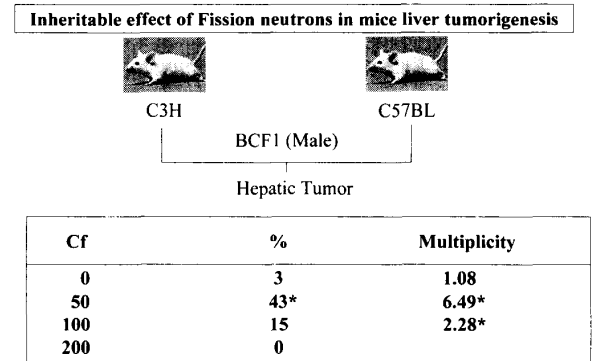


図10

C. 乳がん及び甲状腺がん発生における性ホルモン、植物ホルモン (味噌・大豆・イソフラボン) 及び内分泌かく乱物質の影響

- ・甲状腺腫瘍発生における性ホルモンの影響
- ・下垂体培養細胞に対する内分泌かく乱物質の効果
- ・乳がんの発生と進展における味噌・大豆の影響—特に予防効果について
- ・乳がんの発生・増殖にたいするE2, Bisphenol A, Biochanin Aの効果
- ・Spleen colony assay 法によるflavonoidsの造血幹細胞系への効果

研究担当者： 森 雅彦、柳原五吉、岡本太郎、後藤孝彦、丸山 聡、殷 宏、杉 圭二、浅野耕助、ニチモウ・グループ

Cancer Res. J. Nat. Cancer Inst., Jap J Cancer Res., Carcinogenesis, J. Toxicologic Path. 医学のあゆみetc

図11

原爆症と闘っておられた。その中で、自然の成り行きで味噌の治療法に行き着いたと書いておられる。

「先祖代々長く続いた食物は、それだけに尊いものがある。民族の知恵、先人の知恵がこもっている。科学的に証明するしないは今後の課題である。科学的に証明できないからといって捨てて省みないのは逆の順である。五穀、味噌類、これらの食品は、日本人の血であり、肉である。言いかえると、この五穀と味噌を尊重して生命の親として、今日まで伝えてきたからこそ、日本人はこの島国に繁栄してきたのである。」やや哲学的色彩のある文章であるが、御自身の被爆の十字架を背負ったヒトの発言であり、重みがある。

戦国時代の武将が味噌を常用していたという話は信憑性がある。数年前の中京テレビで、また平成8年のNHKテレビで味噌を題材とした番組が取りあげられ、私達の研究成果も放映された。その中で、信長、秀吉らが合戦中の食事として焼きおにぎりや味噌が必須常食であったと伝えている。そのためかどうか、当時平均寿命が50歳であったのに60歳以上生き延びたとされている。また、長寿村の人々は毎日味噌を食べ、肌の色つやがピカピカしているという。このようなエピソードは対象のない報告なので、科学的証明は困難であるが、一つの見方であると思われる。

以上の情報を背景に、味噌、大豆、バイオカニン A (フラボン体) (図12) を用いてラット乳がんの発現に与える味噌とその関連物質の効果を検討した。

実験は、雌のSDラットを用いて、これにMNU 40~50 mg/kg 体重を一回静注投与し、誘発される乳がんについて、その発生率とラット1匹当たりの平均乳がん個数を調べた。また、食品として用いた飼料は10%味噌含有飼料、2%、10%の大豆混入飼料、10 ppm、50 ppm のバイオカニン A (BCA) を含有飼料とした。18週間の観察期間でみると、対照群ではほぼ90%に達したのに対し、2%大豆、10%味噌、10 ppm BCA の順に低下し、50 ppm BCA ではほぼ30%と対照群に比べ有意に低下した。

次に、ラット1匹当たりの平均腫瘍数は対照群の4個に対し、他の実験群ではいずれも2個以下で、有意に低下を示した。次の実験では、10%味噌、20 mg/ラット当たりのタモキシフェン (TAM) 投与ラットについて同様の観察を行った。その結果、10%味噌、TAM の単独投与では前の実験と同様発生率、平均個数とも減少し、10%味噌

に比べると TAM でその効果がより顕著であった。次に両者の併用投与を行った群ではほぼ完全に乳がんの抑制が認められ、両物質の相乗効果が確認された (図12B)。

D 消化管腫瘍発がんとその予防 (図13) 私達の研究グループは消化管でも多くの業績を挙げた。即ち、日本人の多くの男性は加齢と共に、ほぼ100%の人々が胃粘膜の酸度が低下して腸上皮化生になることが知られている。この病変は、胃癌の前癌病変の可能性が示唆され、最近の H. pylori 菌と共に、胃癌との関係において、势力的に研究が行われている。我々の研究室では、渡辺らを中心に広瀬前教授が開発されたラット胃部照射を行うことに

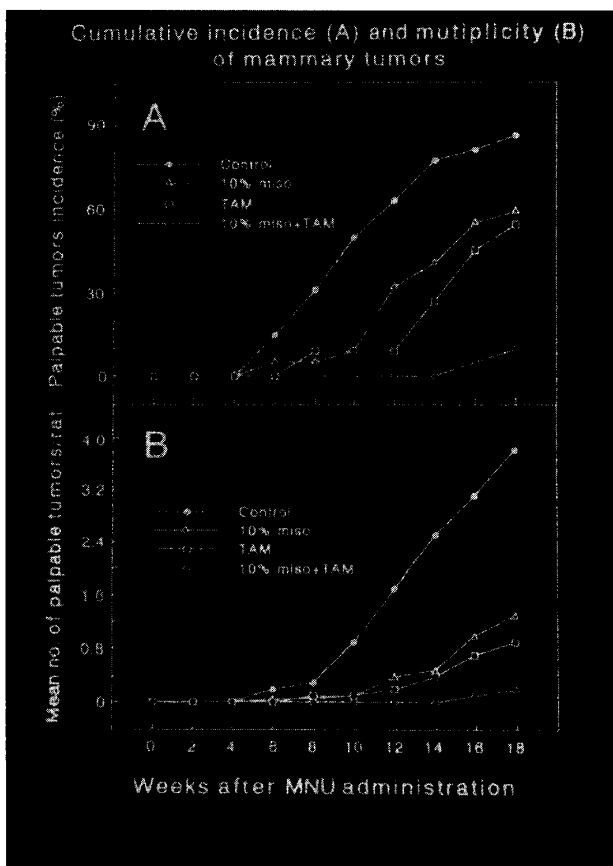


図12

#### D. 消化管腫瘍発がんとその予防 (胃・大腸)

- ・胃の腸上皮化生モデルの研究
- ・胃癌発生と腸上皮化生の研究
- ・大腸病変と発生との関係

研究担当者: 渡辺敦光、寺田和貴、内藤幸子、中川義基、安東保海

Jpn. J. Cancer Res., Acta. Path, Hiroshima J. Med. Sci., etc

#### E. 厚生省受託 食品、医薬品中の発がん物質の探索

- ・過酸化水素→十二指腸腫瘍
- ・ニトロ・フラントイン→肝腫瘍
- ・アザチオプリン→子宮内膜腫瘍
- ・コウジ酸→甲状腺腫瘍

図13

より、ヒトと同様の病変の誘発に成功した。また、厚生省からの受託研究で、食品や医薬品中の発がん物質探索プロジェクトを担当し、図13にその一部の成果を示した。1980年時代に発表した過酸化水素がその代表例であるが、その他ニトロソフラントインによる肝腫瘍、アザチオプリンによる子宮内膜腫瘍、コウジ酸による甲状腺腫瘍などの発がん性を明らかにした。これらの研究成果は、食品、医薬品の法的規制にも影響を及ぼす研究であり、学問的価値は別として、一般市民生活に直結しているものである。

#### 謝辞（図14）

広島大学にあつては、故渡辺漸先生から始まり、実験病理時代・直接研究の指導をいただいた横路謙次郎、滝沢韶一の両先生、放射線誘発がん研究部門転出後、私達後輩の研究を暖かく見守っていただいた広瀬文男先生、国立がんセンター時代に人体病理を教わった下里幸雄先生、文部省、厚生省のがん特別研究班で長年に亘り私達の研究グループを援助してくださった諸先生、米国時代の師・故 Jacob Furth 博士とその一門の人々、Lyon 大学 Troullis 博士、インド・バーバー放射線研究センターの Bhattacharjee 博士らに感謝します。なお、通称がん部門で勤務した人々には、業績集のまとめ、及び退官記念号に謝辞を述べております。最後に、この間研究をサポートしてくれた技官・事務官の人々にこの場を借りて心から感謝いたします。

#### 4. 謝辞（敬称略）

祖 父：故伊藤明治  
 広島大学：故渡邊 漸、広瀬文男、江崎治夫、  
 藤田尚夫、横路健次郎、滝沢昭一  
 国立がんセンター：杉村 隆、下里幸雄  
 文部省・厚生省科研：故小田島成和、翠川 修、  
 松本圭史、伊東信行、林 裕造  
 中央 味噌 研究所：海老根英男  
 コロンビア大がん研：故Jacob Furth  
 Wisconsin 大 学：Kelly Clifton、Micheal Gould  
 Lyon 大 学：Jacqueline Troullis  
 Bhrba Atomic Research Center：Dilip Bhattacharjee

図14