

ガン—その不可思議なるもの—

渡 辺 敦 光

(広島大学・原医研 癌部門)

筑豊博物 第18号 (昭和48年12月) 別刷

Reprinted from CHIKUHOANA NATURHISTORICA vol. 18 : p.33~38-1

December 1973

ガン——その不可思議なるもの——

The cancer—It's the very strange thing—*

渡 辺 敦 光 **

はじめに

古い時代から人々を悩まして来ました、岩の様に硬い腫物の出来る病気——いわゆる日本語では「癌」、西洋では丁度ガンの周囲のふくれ上った血管の様子が、足を伸ばしたカニに似ているのでドイツ語では「Krebs」、英語でも「Cancer」——の一群はその原因について種々の考え方が行われています。しかしガンこの過程の明解な解答はまだ出ていない有様です。今回はガンこの機構を発生学的にみた考え方と、ウイルスの面からみた考え方について少し触れてみたいと思います。

定義

まず言葉の定義から始めなければなりません。一般にガンと呼ばれるものは、新しく作られたもの、すなわち「新生物」と言われるものの1つですが、この「新生物」は「腫瘍」という言葉で置き換えることも出来ます。腫瘍は「悪性腫瘍」（これは広い意味で普通、癌と考えられているものです）と「良性腫瘍」（切ればなおるオデキみたいなものです）とに分けられています。悪性腫瘍は更に本来の意味の「ガン腫」と「肉腫」とに分けられます。前者は上皮性の悪性腫瘍で、胃を中心とした消化管、子宮、乳腺、肝臓や、その他の腺組織、皮膚などの要するに上皮のあるところに発生する、人類が一番恐れている「癌」と言われているものです。これらは老年者に多く発生しますが、肉腫は若い人に多く発生

します。それは非上皮性でリンパ節、リンパ管、骨、軟骨、血管、あるいは筋肉といったところに発生する腫瘍です。病理学には腫瘍はもっと詳細に分類されていますがその点については触れない事にしておきます。

ガン発生要因

言葉の説明はこれくらいにしておき、次にガン発生の地理的および環境の考察を行ってみましょう。

このガンと言われるものはどこの国でも、いずれの人種にも発生が見られます。しかし長く生きている人が多ければ多い程、ガンの死亡率が高くなるという数字が出ています。又文明が発達していればいる程、ガンで亡くなる人も多い様です。これは今の流行の言葉「公害」による影響とも考えられますが（環境とガンについては後述します）、一面では医者による正確な診断が行われますので、未開の地よりも高率にガン患者が発見される確率が高いと言う事が一因ではないかとも考えられます。すなわち今まで死因が良くわからなかったのが医学が進み、よく患者を検べてみるとガンだったというケースが増したとも言えるかも知れません。

又ある種のガンは男女の別および人種、地方によって多発する傾向があるのは確かな様です。これは男女の又、その人種の持つ内部の遺伝子の変化によるかも知れません。でも一番大きな原因は外因的な生活環境要因であ

って、これからガンが発生する場合があります。

例えば男女別にみえますと、男性では胃ガンが1番多く、大腸ガン、リンパ腺のガン（正確には肉腫）及び前立腺ガンの順で多く発生します。女性では子宮ガン、乳ガン、大腸ガン、及び胃ガンの順になっています。特に女性の場合、子供を産んだ経験のある女性に子宮ガンが多く、又子供を産んでも授乳しない女性には乳ガンが多い様です。

次に人種による差として、日本人男性には消化器ガンが全ガンの $\frac{2}{3}$ 以上を示しますが、イギリスやアメリカの男性ではその比率が全体の約半分程度です。この差は食生活と関係がある様ですが、まだ不明です。イギリス男性では呼吸器ガンが約 $\frac{1}{4}$ を示め、アメリカでは呼吸器ガンについて性器ガンが多い様です。

日本女性は子宮ガンが消化器ガンについて多いのですが、アメリカやイギリスの女性では乳ガンが多い様です。この差をあえて説明するならば日本人は多産でしたし、外国では子供を産んでも母乳で育てないという事が、前述した様に原因なのかも知れません。最近では日本人も少なく産み、ミルクで育てていますので、近い将来、日本女性の発ガン率の順位の変動があるかも知れません。

更に特定の地域によっても発ガンに差があります。アルゼンチンの一部の地方や、ポーランドのオーデル河上流の工業地区では水の中に砒素が含まれているために、その地方の住民に皮膚ガンが多いし、スイスでは水の中にヨードが少量しか含まれていませんので、甲状腺腫や甲状腺ガンが多い事が知られています。南アジアでは頬にガンがかなり高率に発生します。この地方ではビンロウジュの実をかむ習慣があるからだと思います。又強い日

光を1年中受ける人と、北方諸国の人々の間では皮膚ガンの発生率が違い、顔のガンが前者に多く発生します。割礼を行うユダヤ正教の男性は陰茎ガンになりにくいのですが、ホッテントッド人は割礼を行うどころか、出口を狭く、長く引き伸ばした包皮を民族の特徴としていますので、この場所に出来るガンが悪性腫瘍の中で一番多いと言います。

前にも少し触れましたが、公害に関係のあるガンが発生する事も知られています。有名な話として、イギリスの煙突掃除人に限って発生する陰囊ガンがあります。アエリン系の色素工場の従業員に膀胱ガンが多く、又クロム工場に働く人には肺ガンが多発していました。その他産業と関係のあるものとして、砒素、ワックス、コールタール、X線その他種々の放射線、アントラセン、ニッケル、石綿、イソプロピールアルコール等々にも、職業病であるガンを起す事が知られています。

この様に以前から公害病が知られていたため、この知識を生かして注意深く因果関係が検べられていたならば、現在の大きな社会問題である公害病も防げたのかも知れません。

発癌物質

話を元に戻し、職業病であるガンはどうも化学物質により起るらしいという事に気付いた学者達は何とか実験的にガンを作る事が出来ないだろうかと考えてみたわけです。多くの人々がコールタールに目をつけ、ネズミや犬に塗ってみました。誰一人としてガンを作る事には成功しませんでした。しかし、その栄光を得たのが山極勝三郎と市川厚一両先生でした。彼等は長期にわたる潜伏期が発ガンには絶対に必要だと信じていたのです。そこで来る日も来る日もウサギの耳にコールタ

ールを塗り続けました。初期には上皮細胞の異常増殖が起り、50日も塗り続けますと、どのウサギにもイボ状のものが出来ました。更に塗り続けますと、それも150日から300日にもわたってですが、約30%の動物にガンが出来たのです。この仕事はガン研究史上不滅の業績で、ここからガンの研究が始まったと言っても言いすぎではないでしょう。この様にコータールでガンが出来るようになったのが1915年です。すると全世界の人々が、どの様な物質が発ガン物質なのかを検べ始めました。1930年になりますと、コータールから、1, 2, 5, 6, ディベンツアントラセンという物質が精製され、その後、2トンのピッチから34ペンツビレンが純化されました。横道に逸れますが、最近になってこの物質は自動車排気ガスや巻タバコの中にも含まれていると言う驚くべき事が判明し、問題になっています。

大変な労苦により多くの発ガン物質が精製されて来ましたが、人間のガンの研究をするためには皮膚ガンでなく、内臓のガンを作る事がどうしても必要だったわけです。この場合にも実験的に初めて内臓ガンを作ったのは日本人でした。アゾ色素の1種でオルトアミドアゾトルオールと呼ばれる物質をオリーブ油と共にラットに55日から300日間飲ませてやりますと、人間の場合とまったく違わない肝臓ガンが出来ました。

未だ実験的に起せないガンもありますが、やっと現時点ではかなり自由にいろいろな場所にガンを作る事が可能になりました。例えば大変困難であった実験胃ガンはニトロソグアニジンを経口投与することにより、又X線を胃部に局所照射することによって、イヌやラットやマウスに出来るようになりました。

発ガンの原因となるものはこの様に化学物質であったり、その他放射線やホルモンだったり、ウィルスだったりします。しかしそれらの物質がどの様に作用して、ガン化して行くかはあまり確かではありません。そこで次に少し発生学の知識を応用して発ガンの機構を考えてみたいと思います。

ガン化の機構

発生学では遺伝子は発生の過程で、発現は変わりますが、生涯を通じてどんな組織の中のどんな細胞の中に存在しても遺伝子そのものは変らない事になっています。核と細胞質との共同作用により、あるものは筋肉へ、あるものは神経へと分化して行きます。発生の過程で、ある物質が搾られ、それが再び遺伝子に働いて、遺伝子の発現を変えます。例えば大腸菌は培地の中のブドウ糖を分解してエネルギー源として使用していますが、ブドウ糖の替りに乳糖を入れてやりますと、大腸菌の中でβ-ガラクトシダーゼという酵素が急に活発に合成されるようになり、この酵素で乳糖がガラクトースとブドウ糖に分解されて行きます。この際乳糖がなければこの酵素は合成されなくなり、ついに消失してしまいます。又下等な動物のヒドラは普通には出芽により増えて行きます。しかしシャーレ中に長期にわたって飼ってみますと個体数が増して来るにつれて有性生殖を行う様になります。この様な状態になった生物集団にシャーレの水を新しく替えてやったりしますと、再び無性生殖を行う様になります。この性を決める因子は単純な物質、炭酸ガス濃度が上昇することにより、有性生殖を行う様です。又ビタミンAが欠乏しますと動物の皮膚は乾燥します。そこでニワトリの胚の皮膚の1片をビタミンAを過剰に含んだ培地の中で培養しますと、

粘液を産生する細胞に変わります。今度はその上皮細胞をビタミンAが適量入った培地に移しますと、ケラチン化した皮膚型に戻ります。すなわちビタミンAの量が上皮細胞は粘液産生細胞になったり、あるいはゲラチンを持つ皮膚細胞に分化したりするのです。

ホルモンの作用によって形質の転換が起ります。例えば哺乳類の輸精管に分泌物を出す摂護腺という組織があります。その上皮細胞は雄性ホルモンの作用で大きな核を持つ丈の高い円柱上皮細胞となり、細胞質には分泌顆粒が蓄積されます。精巣を除去して雄性ホルモンの供給がなくなりますと、上皮細胞は今度は縮小して分泌の働きは止ります。この様な動物に今度は雄性ホルモンを注射してやりますと精巣を除く以前の状態に戻ります。同様にホルモンの働きとして、乳腺の分泌上皮細胞の変化も挙げられます。妊娠から出産、哺乳となるに従って乳腺細胞の機能は次第に旺盛となり、乳汁の分泌が行われますが、哺乳を止めると以前の状態に戻って行きます。

この様に捜して行きますと、まだまだたくさんあります。これらの事はいろいろな物質の働きにより遺伝子の構成はまったく変化しないのですが、発現が変化したために1時的に細胞の変換が起るという事を示した例です。だから発ガン物質が細胞に作用しますと(突然変異も起っているかも知れませんか)細胞の遺伝子はまったく変化せずに遺伝子の発現状態のみが変化してしまうと言う事が起るかも知れません。その様に考えられる例としてガン化した細胞にも正常に発生する能力があるという実験を次に示します。

カエルにもガンが出来る事が知られています。腎臓に出来たガン細胞の核をいつもお話します例のカエルの未受精卵の核を除いた卵

細胞に移殖してやります。するとガン細胞の核を移殖された卵は、ガン化するわけではなく、正常に発生を続け、わずかな異常はありますが、幼生にまで発生することが出来ました。この事はガン化した核でも正常に発生を進行出来る能力を持っている。すなわち、遺伝子の全セットを持っているのであって、ガン化はその遺伝子の発現の過程が乱れたにすぎない事を示しているようです。いろいろな発ガン物質が、直接的又は間接的に核に働いて、遺伝子の発現状態を変え、いつのまにか今までの細胞集団と性質の異った生物集団が出来、形質の固定が起る。あるものは細胞分裂のリズムが乱されるし、あるものは胎児期の細胞に変化してしまうのではないかと考えられます。

ガンとウイルス

次にガンの原因の1つとしてウイルスがあげられます。この点につき次に少し触れてみます。

ニワトリで移殖可能な肉腫がみつきり、その本体がウイルスである事が知られています。ウサギの線維腫、マウスの乳ガンや白血病もウイルス性の病気である事が知られています。

サル腎臓を試験管中で培養し、その中にある種のマウスの白血病組織を入れてやりますと、白血病ウイルスは生えないで、耳下腺ガンのウイルスが急激に増える事が見い出され、このウイルス液をマウスに注射しますと、耳下腺ガンのみならず、皮膚ガン、腎臓肉腫、肝臓血管腫、顎下腺ガン、その他23種というガンがいろいろな割合で同時に発生します。又サルの腎臓から見い出されたSV40というウイルスをハムスターに注射しますと、悪性の肉腫が出来ることもわかりました。

人の場合にもいろいろと発見されて来まし

た。すなわち、イボはウイルスが原因ですが、これは他の動物でガン化を起こさせるパポームウイルスと同じ仲間に入ります。又人の肥大した扁桃腺の切片を組織培養中に加えますとその培養細胞が病変します。これにもウイルスが関与して、それをアデノウイルスと言います。このある種のウイルスをハムスターに投与しますと、発ガンを起させる事がわかりました。最近、人のガン細胞からウイルスの存在が証明されています。例えば乳ガンや、白血病や、横紋筋肉腫等々からといったぐあいに、学会誌を大変賑わせています。この場合、直接的にウイルスを単離したのではなく、ある酵素の存在とか、ガンウイルスの抗原性とかで証明し、尙、培養等を行いますので、多少の問題点はある様です。

さき程ガン化の過程で細胞の遺伝子の調節機構が乱れ、その結果としてガン化が起ると考えてみました。このウイルスの場合も、その粒子の中にウイルス独自の遺伝子が含まれています。細胞の遺伝子の中に新しくウイルス遺伝子が加わる事により、ウイルスの遺伝子が発現され、これが引き金となり、それが細胞の遺伝子をかかってに作動し始める。その結果として細胞の形質が変化をきたし、ガン化を起すようになると考えられています。

最近ではウイルスによるガン化の機構について大変興味のある考え方が提出されています。Tadono一派はいろいろな脊椎動物には親から子へと伝わるウイルスが遺伝子の上ですでに存在しているという事です。すなわち、Oncogene (onco=腫瘍、gene=遺伝子) というものが、正常な細胞の核の中に存在していて、その細胞の持つ遺伝子が分裂しますと、同時にOncogeneも分裂して、次の細胞に受けつがれて行きます。しかしいつもは細胞の

核の中にあつて眠っています。それが、化学物質や放射線や別のウイルスでも何でも良いわけですが、いろいろな物質が引き金となり、細胞中に眠っていたウイルスの遺伝子が働き始め、ガン化が起るという考え方です。この様なウイルスはヘビ、ニワトリ、マウス、ラット、ハムスター、犬、猫、猿や人でも見い出されています。(人の場合は先程述べたウイルスがこの仲間に入ります)。ガンが遺伝するということについては触れませんでした。しかし現在遺伝病と考えられるガンは網膜芽細胞腫と呼ばれているものを含めて2~3種の様です。でも一方ではガンになり易いという性質は遺伝すると考えられています。そうしますとOncogeneという考え方が正しいならば、ガンの遺伝というものも説明が出来るかも知れません。

おわりに

以上の様に考えて行きますと、ガン化とは遺伝子の調節機構に狂いが生じて新しい形質が発現されることであると考えられます。しかしこの様な考え方はまだ仮説の域の話であつて、この考え方では説明のつかない点もあるようです。ガン化の機構を解き明かすためにはまだまだ多くの努力が必要であるように思われます。Oncogeneについてはもう少しすると正しいかどうかとも判明するでしょう。しかし、いずれの場合においてもガン化が起る時に、なぜ長い潜伏期が必要なのかわかっていません。この問題が完全に判明しますと、ある程度ガンが手術によらず、内科の方法で治療出来るような時代になるかも知れません。早くその時期が来る事を希望しているのは筆者1人でしょうか？

謝辞

本稿の御校閲の労をとられた広島大学原爆放射能医学研究所教授広瀬文男先生に謝意を表します。