

第4章 がんはどのようにしてできるのか

がんはなぜできるのか？ これは人類にとって長い間の謎でした。しかし、最近では分子遺伝学の驚異的な発展によって、その謎が解かれつつあります。がんは細胞のもつ遺伝子の変化によって始まるということが分かってきたのです。

がんは、異常をきたした細胞の増殖がどんどん進んでいってしまう病気です。細胞の増殖は、「がん遺伝子」と呼ばれる遺伝子の働きによるものです。また、細胞の増殖を抑える機能をもつ遺伝子——「がん抑制遺伝子」がその機能を失うと、細胞増殖に対するブレーキが効かなくなります。がん遺伝子ができたり、がん抑制遺伝子が機能を喪失するのは、もともと正常な働きをしていた遺伝子が変わった結果です。このような遺伝子の変化が何段階か重なった結果、がんが始まると考えられています。

このように遺伝子の変化を起こすもの、つまりがんのもとを作るものは、私たちの日常生活の中にたくさんありますが、その第1が食事で、第2がタバコであるといわれています。人間はいろいろなものを食べ、いろいろなものに接し、いろいろな環境の影響を受けながら生きています。それらによる遺伝子の変化が体の細胞の中に蓄積され、時間の経過とともに段階を踏み、発症に至ることがあるわけです。

遺伝子の変化とがん

がんは遺伝子の変化から始まる

最近の生化学、とくに微細な分子のレベルにまで研究の進んだ遺伝学の驚異的な発展により、がんは細胞のもつ遺伝子の変化（この変化を突然変異という）で始まるということが分かってきました。それでは、「遺伝子の変化がどのようにがんにつながるのか」ということについて、これから話を進めることにしましょう。

人の体は、多数の細胞から成っています。その数はおおよそ60兆といわれています。それらの細胞の、そして細胞の集まってでき

た人の体を作り上げるもととなる設計図は、よく知られているように遺伝子の中にあります。人の体の中では毎日多くの細胞が死に、それを補うように多くの細胞が新たに作られています。例えば、血液細胞は寿命の短いものが多く、常に新しい細胞が作られています。しかし、体の中の血液細胞の総数は、特別なことがない限り大きな変化はなく、ほぼ一定の範囲に保たれています。人体の新しい細胞を作る作業は、人体のもつ、あるいはそれぞれの臓器や細胞がもつ巧妙な仕組みによって管理されているからです。細胞の分裂・増加（増殖という）は、細胞が本来的に必要な機能としてもっているもので、必要に応じて働き、必要がなくなれば止まります。

がんは、細胞の増殖が管理の枠から離れてどんどん進んでいってしまう病気です。ちょうど自動車が暴走するのと同じです。必要以上にアクセルをふかしたり、ブレーキを踏んでもブレーキが効かなかったりすると、車は暴走します。またアクセルが故障してアクセルがふかしばなしになっても、あるいはアクセルからガソリンポンプへの伝達機構が故障していても車は暴走します。われわれの体の細胞も細胞増殖の仕組みに異常を起こせば、暴走する恐れがあります。

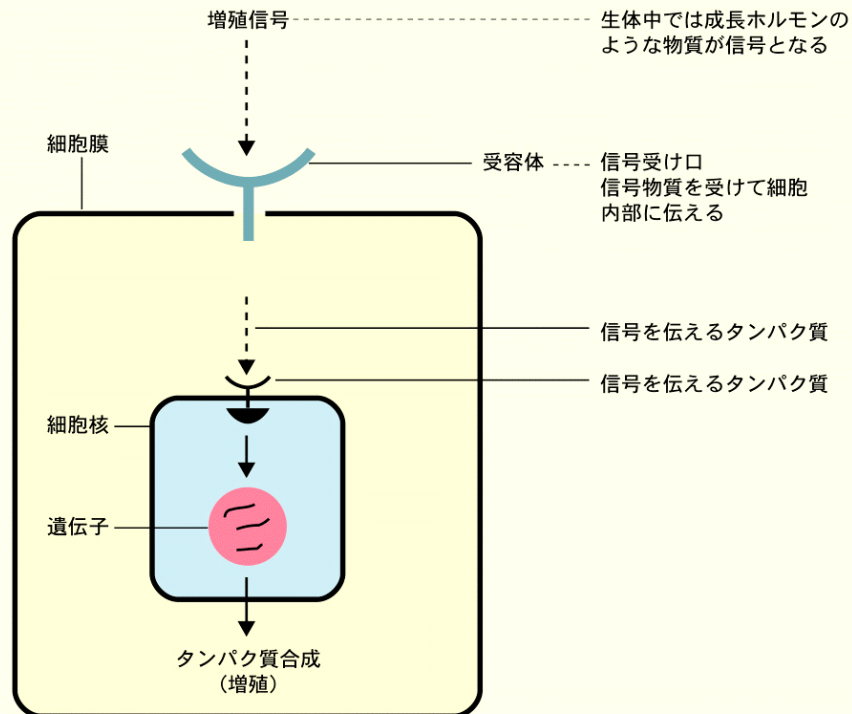
自動車の暴走と同じようなことが細胞の中で起きると、細胞が必要以上にどんどんでき始め、腫瘍といわれるかたまりを作ります。細胞増殖を促進するアクセル役が、「がん遺伝子」です。これが異常に働き始めると、アクセルを踏んでいないのに車が動き出して暴走するのです。

悪玉のがん遺伝子の働き

細胞分裂は、外部からの信号を受けて進行したり、止まったりします。

図Aに示すように、細胞分裂の信号を伝える経路上には、細胞膜を貫通して信号を細胞の内部に伝える信号受け口（受容体）、細胞内で信号を伝えるタンパク質、核外から核内に信号を送るタンパク質、核内で信号を受ける物質などがあります。これらが、自動車のアクセル伝達機構に相当します。この信号伝達経路のどの1つの部品が異常を起こしても、信号はストップするか信号が出っぱなしになるかのどちらかです。細胞の数は多いので、1つや2つの細胞の信号ストップは問題になりません。他の健全な細胞が代替りの役を果たすからです。

図A 細胞分裂信号伝達の仕組み



問題は信号の出っぱなしの場合です。それが例え1個の細胞であったとしても、次々に増殖を重ねてねずみ算的に増加すると、ことは重大です。やがては大きな腫瘍に成長します。つまり細胞分裂の信号を伝達する経路上にあるどの部品が増殖信号を出す方に変化しても、がん発病の第1歩が始まります。

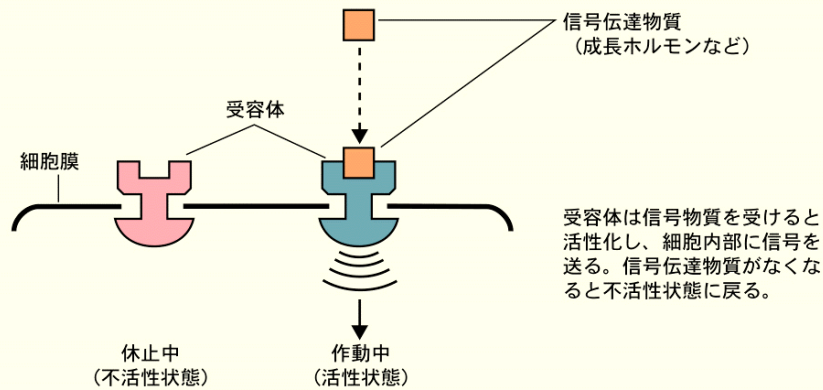
動物のウイルスによるがんの細胞を調べてみると、これらの信号伝達経路上に増殖信号をいつも送り続けるような変化があり、そのような作用を行うもとになる「がん遺伝子」があることが分かりました。また人のがん細胞を調べた結果、動物のウイルスの場合と同様ながん遺伝子が発見されています。

がん遺伝子はどうやって細胞分裂信号を発信するのでしょうか。信号の受け口である受容体を例にとって考えてみましょう。

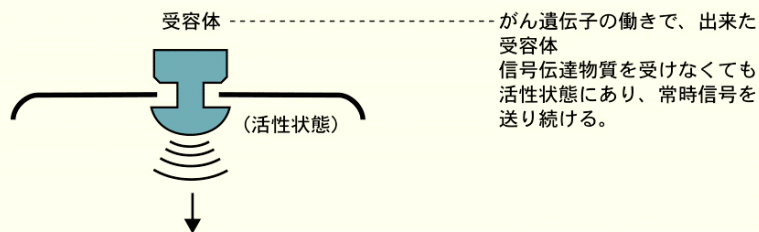
細胞の受容体は、正常な状態ではホルモンなどの細胞分裂信号がくると活性化して、細胞内部にある信号伝達タンパク質に信号を伝えます(図Bの「正常」の活性化状態)。細胞分裂信号がこなくなる

図② 細胞分裂信号異常発生の例（受容体の異常）

正常



異常



とともに戻り、内部への信号の伝達は止まります（図Bの「正常」の不活性化状態）。がん遺伝子は、信号物質がなくなっても不活性化状態に戻らない受容体を作ります。受容体を作る遺伝子が発がん物質などにより変化してがん遺伝子になると、受容体を構成するタンパク質が変化し、増殖信号がとまっても不活性化状態に戻れず、細胞を増殖する信号が出っ放しになります。その結果、がん化の道を進み始めます。

善玉のがん抑制遺伝子の機能の喪失

自動車にアクセルとブレーキがあるように、細胞の世界にも分裂を促進する遺伝子と、それを抑える働きをする遺伝子があります。この分裂を抑える遺伝子は、その機能から「がん抑制遺伝子」と呼ばれています。細胞増殖を指令する遺伝子の故障によって信号が出っ放しになっても腫瘍ができることはありますが、それがすぐにかんになるというわけではありません。がん抑制遺伝子がかんばって、

細胞の異常増殖を抑えているからです。がん抑制遺伝子の中には、異常になった細胞を死滅させる働きをもつものもあると考えられています。

もしもある細胞のがん抑制遺伝子に損傷がある状態で、細胞に余分な増殖信号が与えられると、細胞はせっせと増殖を始め、腫瘍ができ、さらに異常な増殖によりがん発症の道を進むこととなります。このがん抑制遺伝子の存在は、幼児の眼にできるがんを調べているうちに判明しました。家系的に網膜のがんができやすい人の遺伝子を調査したところ、ある特定の遺伝子はその家系の人に共通して喪失していることが分かったのです。

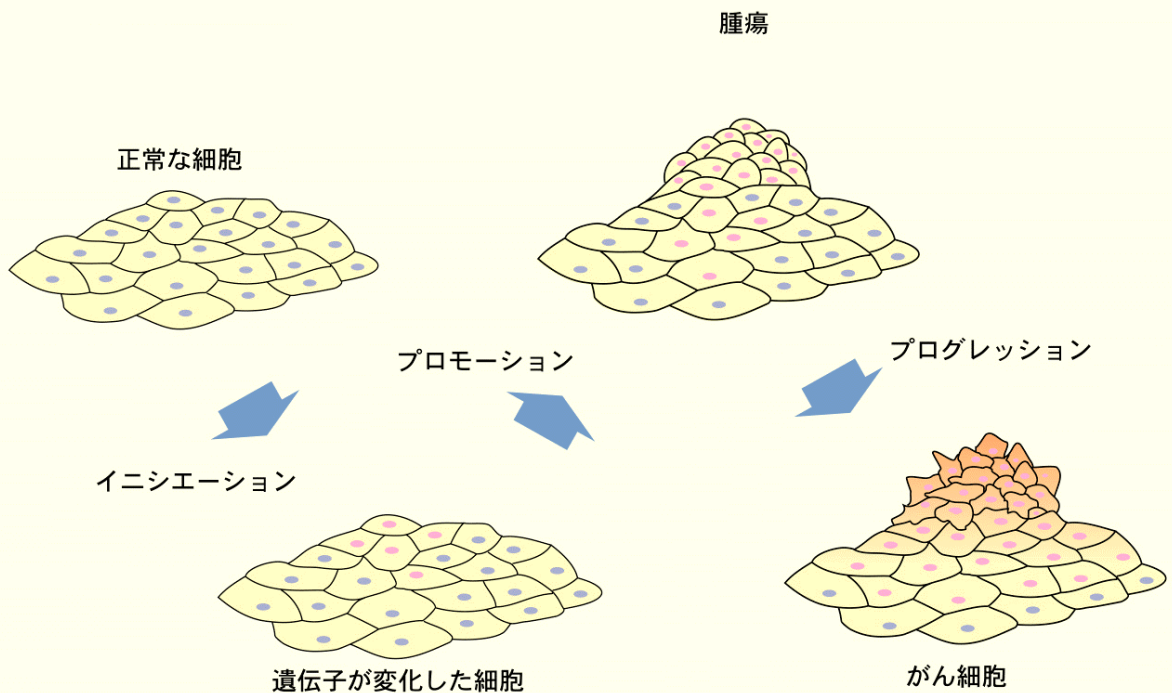
がん発生過程は多段階

がんは発がん物質などにより正常な細胞の遺伝子に変化して、がん化の一步を歩み始めることから始まります。これがイニシエーション（初発）ですが、この段階では外見上特別な変化はみえません。次いでまた何かの原因で増殖に対する促進作用が与えられると、第2段階に入ります。これがプロモーション（促進）です。この段階では増殖を促進する作用がなくなるともとの状態に戻ります。続いて第3段階のプログレッション（進展）に入ると、悪性化して本当のがんになります。この段階になるともう後戻りはできません。このようにがんはいくつかの段階を経て、発病に至ると考えられています。この考え方が最初に実験で確かめられたのは一九四一年のことです。イスラエルの学者ベレンブラムが、マウスの皮膚がんがイニシエーター（初発因子）とプロモーター（促進因子）と呼ばれる2種類の化学薬品によってできることを、実験によって証明しました。

コールドタールから分離された薬品をマウスの皮膚に塗ります。それだけでは表面上何も変化が起きません。そのまま放置すればマウスの一生の間何の異常も起きません。次に皮膚の同じ部分に皮膚刺激薬品を繰り返して塗ると、イボ（腫瘍の一種）ができます。この刺激薬品を前に薬品を塗っていない皮膚に塗っても、イボはできません。また順序を逆にして、両方の薬品を塗ってもイボはできません。つまり最初の薬品がイニシエーションを起こし、続いて次の薬品がプロモーションを起こしたから、腫瘍ができたのです。

この2段階の変化でできた腫瘍に、さらに刺激薬品を塗り続けると、やがて腫瘍は悪性化して皮膚がんになります。悪性化する前に

多段階のがん発生過程



刺激薬品の塗布をやめると、腫瘍は退化縮小してしまいますが、悪性化するともう後戻りはできません。外部からの刺激がなくとも、がんとして増殖の一途をたどります。

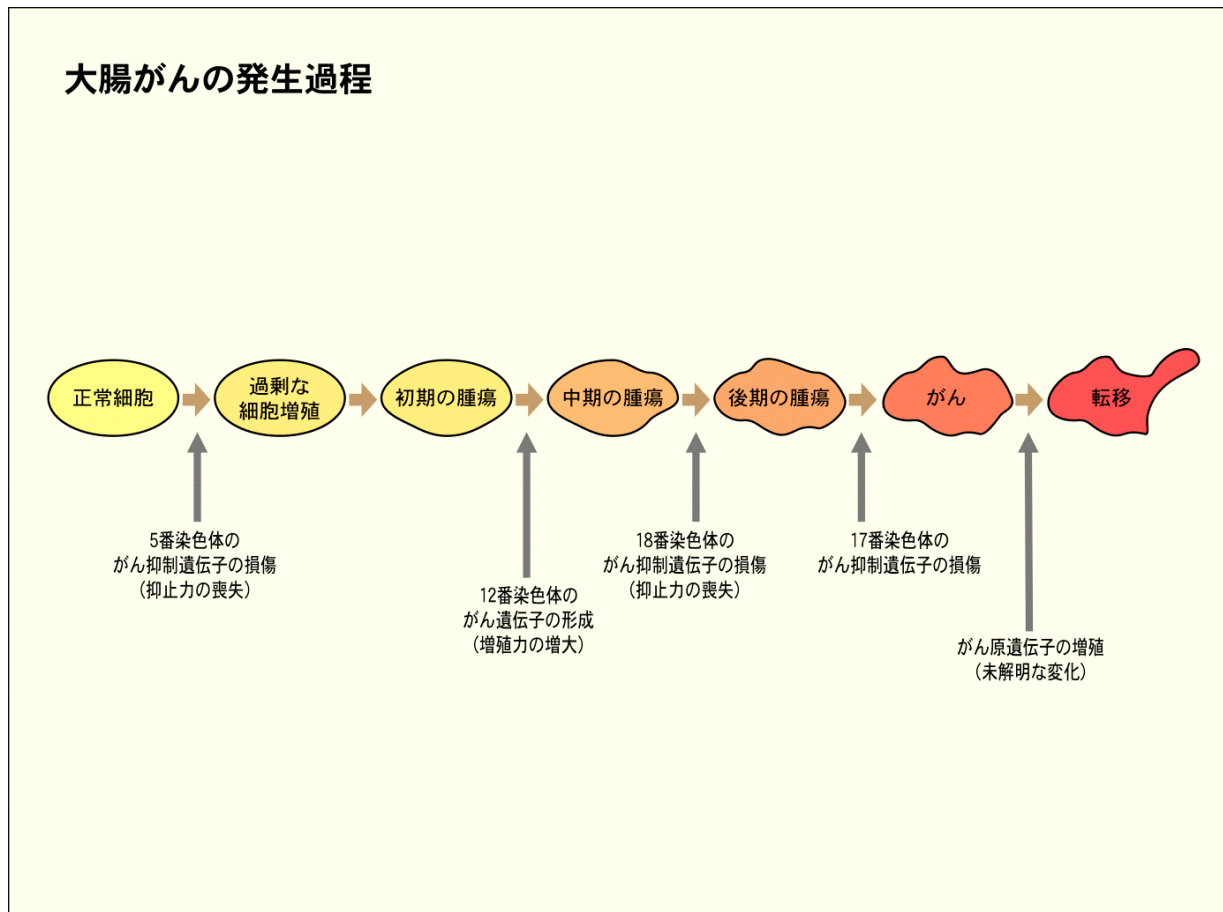
前に説明した遺伝子の変化によるがん遺伝子の形成、がん抑制遺伝子の損傷などが、ここでいう多段階の一つ一つに相当します。

つまり、多段階のそれぞれの原因が積み重なってがんのタネが初めて本当のがんになり、やがて発病すると考えられています。がんの第1段階を経てから本当のがんになり、臨床的に症状があらわれるのは、通常数年から数10年の年月がかかっていると考えられています。その間にがんは、大きい場合は数100億くらいの細胞からなる腫瘍に増殖します。

大腸がんにもみる多段階のがん化の道のり

大腸がんはその形成過程がかなり解明されつつあり、現在図に示

すようなモデルが検討されています。この過程はまだ完全に解明されたわけではありませんが、このモデルが正しいとすれば、大腸がんでは5つぐらいの段階を経過して発症することになります。

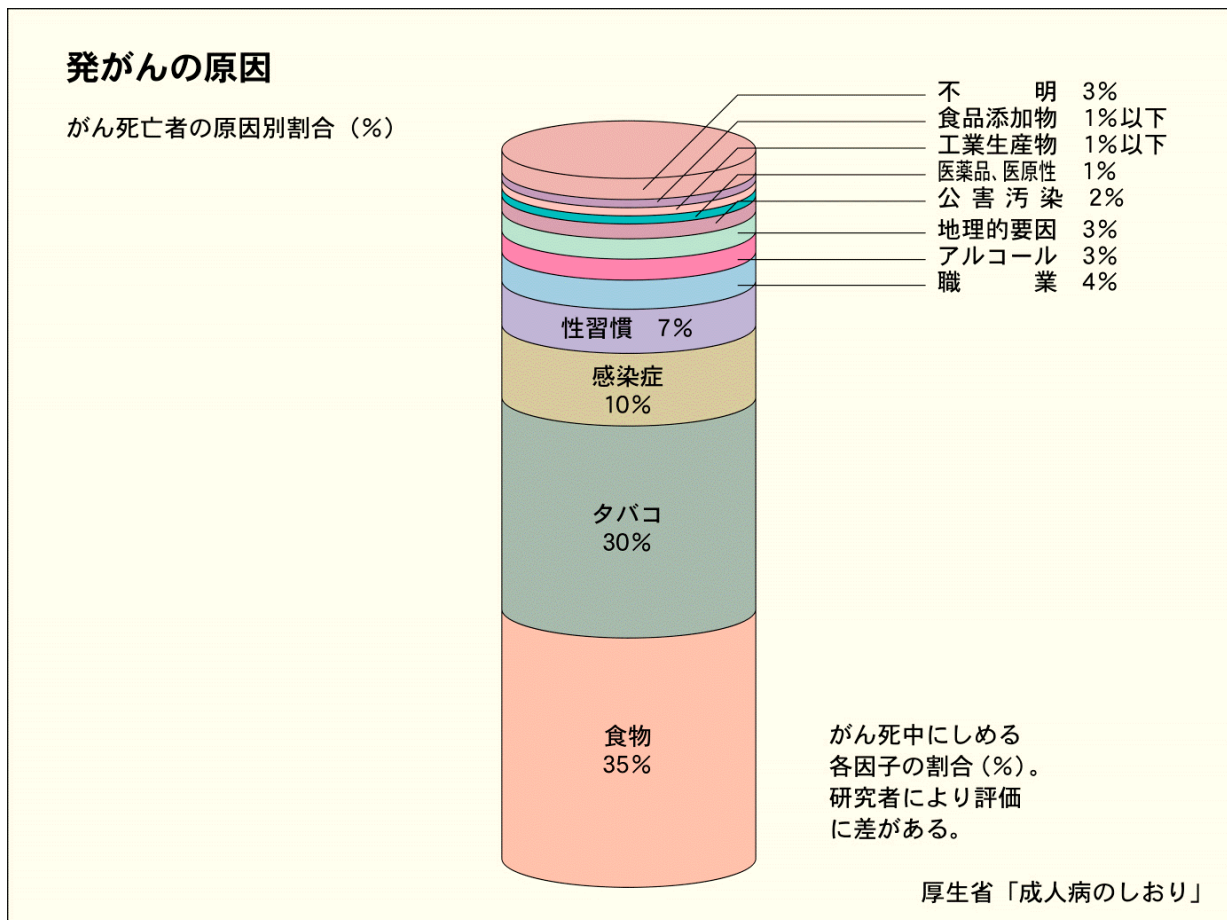


がんのもと——一に食事、二にタバコ

がんはどういう原因でできるのでしょうか。がんの直接的な原因は遺伝子の変化です。それでは遺伝子の変化を起こすものは何でしょうか。厚生省の「成人病のしおり」には「人のがんの原因と関連のある因子」として、第1に食事があげられています。続いてタバコ、ウイルス、性習慣、職業、アルコール、地理的要因、公害、医薬品、工業生産物、食品添加物の順になっています。

食事はいってみれば毎日体外から異物を摂取する行為です。内臓がこうした異物と毎日接触することになりますが、食物の中には、そのものが発がん性をもつものがあります。こういうものを毎日摂取していると、胃や肝臓などにがんができることは理解できるでし

よう。食物の中には、料理のため熱を加えている間や消化の途中で、発がん物質に変化するものもあります。



食物自体が発がん性をもつ例としては、ピーナツにつくカビが作るアフラトキシンやワラビの毒などがあります。熱を加えると発がん物質ができる例では、魚や肉を焼くと焦げた部分にできるヘテロサイクリックアミンなどがあります。消化の途中で発がん物質に変わる場合としては、タンパク質のアミンと消化液の亜硝酸が反応してできるニトロソアミンなどが知られています。ただし、こうした発がん物質は実際にはそれほど大量に含まれているわけではないので、さほど神経質になる必要はないと思われます。それよりもむしろ、日本人が脂肪をたくさんとるようになるなど食事の内容が欧米化したため、がんも欧米のそれと似てくるといったことの方が影響が大きいことが分かってきました。

タバコは、肺がんはもちろんのこと多くのがんの原因になることがはっきりしてきています。舌がん、食道がん、胃がんが男性に多

いのは、酒を飲みながらタバコを吸うことと関係があるとみられています。アルコールにはタバコの発がん物質がよく溶け込みます。また強いアルコールは、食道など消化管の粘膜をただれさせます。ただでさえただれた粘膜に発がん物質が接触することになり、がんになりやすいのです。

ウイルス

ウイルスは寄生した細胞（宿主細胞という）の遺伝子の中に自分の遺伝子を組みこんで、宿主の細胞とともに増殖するという特技の持ち主です。ウイルスはこの特技を利用して、以前に寄生していた宿主から拾ってきたがん遺伝子を自分のもっている遺伝子といっしょにして、新しく寄生した細胞の遺伝子の中に送り込み、がんを起こさせます。

ウイルス

ウイルスは、通常の細菌が捕そくされるようなフィルターを通過してしまう非常に微細なもので、少数の遺伝物質（DNAまたはRNA）およびそれを包む殻しかもっていません。

ウイルスは、寄生した細胞の遺伝子の中に自分の遺伝物質を挿入し、宿主細胞のタンパク質合成機能を利用して増殖します。宿主細胞はウイルス由来の遺伝子の刺激により次々にウイルスを増殖しますが、一方ウイルスは宿主細胞から飛びだして新しい細胞をみつけて侵入し、次々に増殖を重ね、ついに宿主本体に大きな病害を与えます。

インフルエンザ、エボラ熱など多くの流行性疾患の原因となるウイルスが確認されています。ウイルスは、単独では増殖機能をもたないので厳密には生物とはいえませんが、通常微生物の仲間として扱われています。

がんを引き起こす要因

「発がんの原因」の図のなかでいう公害というのは大気汚染などのことで、職業とは特定の発がん物質に触れる機会の多い職業に従事している人のことです。最近では、肺がんの原因となるアスベストが問題になっているのは皆さんよくご存じのことと思います。

よく遺伝的にがんになりやすい人がいる、などといえます。確かに色素の少ない白人は、紫外線により皮膚がんにかかりやすいのですが、これが遺伝的要因の代表的な例です。これらが全体のがん患者の中で占める割合はごくわずかです。放射線もがん発生の原因となりますが、私たちの実生活においては「発がんの原因」の図に出てこないほど小さい要因です。

以上を要約してみると、がんを引き起こす要因となるものは、人の生活様式によるもの、環境によるものがほとんどであるといっ

も差し支えないでしょう。

なお当然のことですが、発がん物質などにさらされたからといって、必ず遺伝子の変化が起きてがん化につながるとは限りません。その量が問題なのです。

発がん物質は細胞内の遺伝子を傷つけますが、ほとんどの傷は修復の機能をもった酵素により元通りに直されます。しかし発がん物質の量が多くて傷が増えると、直しきれなかったり間違っ直したりして、遺伝子がもとのものから変化してしまう可能性が増します。もちろん遺伝子の変化すればすべてがん化するというものではありません。遺伝子の特定の場所に変化が起きた場合にのみ、がん化につながります。

遺伝子の変化は生物進化の原動力

今まで述べた遺伝子の変化はがんの原因になりますが、悪いことばかりではありません。実はわれわれ生物の進化に役立っているのです。最初にできた生物は、恐らく単細胞の生物だったに違いありません。それが、複数の細胞をもつ多細胞生物になり、多くの動植物に分かれ、哺乳類・人類と進化してきました。生物の進化の原動力は遺伝子の変化です。遺伝子の変化によりできた新しい生物は、生存力の高いものが生き残り、生存力の低いものが消えていくという選別を受けます。いわゆる自然淘汰です。この自然淘汰により、生物はより高度なものに進化してきたのです。遺伝子の変化があったからこそ、現在のわれわれ人類が生まれることができたのです。

人の寿命とがん

がんはたった1個の細胞の遺伝子の変化から始まり、いくつかの段階を経て発症に至ります。しかしよく調べてみると、人の体の中には発病していないがんのタネ、つまりイニシエーションの段階やプロモーションの段階を経た状態のものが、数多く抱えこまれていることが分かってきました。

人は生きていろいろなものを食べ、いろいろなものに接し、いろいろな環境要因の影響を受けています。それらの影響による遺伝子の変化は、人の体の細胞の中に蓄積されていきます。そして時間の経過とともに、次第にがんへの段階を進んでいきます。やがてそれらががんのタネの中の1つが、実際のがんとして発症するのです。したがって、人の寿命が延びれば延びるほど、がんで死ぬ人は多くなります。40歳を過ぎるとがんの死亡率が急に高くなるのは、この辺の事情を反映しているのでしょう。これが現在のわれわれ人間とがんの関係の実際の姿のようです。

このように考えると、他の生物に比較して長い寿命をもつ人類が

長生きをしてがんになるということは、避けることのできない、やむを得ないことのように考えざるを得ません。人にできることは、まずがんになる原因とみられるものをできるだけ避けることです。しかし100パーセントがんから逃げることは不可能ですから、がんを早期に発見し、早期に治療することが大事なことでないでしょうか。

がんの予防

「これさえ注意すれば、がんにならない」というものは、残念ながらありません。しかしがんの原因になっていると思われるものはいくつかあるので、そういうものはなるべく遠ざけた方がいいでしょう。その代表格がタバコです。タバコは、肺がんだけでなくいろいろながんと関係していることが分っています。食べ物では、塩気の強いものは控えめに、脂肪を取りすぎない、かびの生えたものや焦げた部分は避けるなどの注意が大切です。あまりに熱いものは食道の粘膜を痛めます。黄緑色の野菜や繊維質を多くとるようにします。バランスのとれた食事が大切です。日光にあたりすぎると皮膚がんの恐れがあります。体を清潔にし、適度の運動をするのがよいとされています。