

## 第5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、1980年代以降、生命現象をDNAやタンパク質などの生体高分子の構造や機能から解明する分子生物学が驚異的に発展し、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ことが分かってきたのです。

がんは、異常をきたした細胞（がん細胞）の増殖が止まらないために起きてしまう病気です。がん細胞の増殖は、「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したりするのは、もともと正常な働きをしていた遺伝子の変化した結果です。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原因は、私たちの日常生活の中にたくさんありますが、男性の場合は最も大きな要因が喫煙で2番目がウイルス等の感染、女性の場合は1番目がウイルス等の感染で2番目が喫煙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。それらが遺伝子に与える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、がんの発症に至ることがあるわけです。

この章では、がんが発生する仕組みについて詳しく解説していきます。

### 遺伝子の変化とがん

#### ◎がんは遺伝子の変化から始まる

1980年以降、生化学、とくに微細な生体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、がんは細胞の遺伝子の変化（この変化を「突然変異」という）で始まることが分かってきました。まずは、「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、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37～40兆といわれています。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、血液を構成する種々の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・増殖は、細胞が本来的に必要な機能としてもっているもので、必要な場所で働き、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勝手にどんどん進んでいってしまうことによって生じる病気です。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っぱなしになっても、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。それと同じで、私たち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。

細胞の増殖が暴走すると、細胞が必要以上にどんどん増えていき、腫瘍といわれる細胞のかたまりを作ります。細胞の働きは様々な遺伝子によって制御されていますが、細胞増殖を促進するアクセル役が「がん遺伝子」です。これに異常が起きると、アクセルを踏んでいないのに車が動き出して暴走してしまうのです。

### ◎細胞増殖を担うがん遺伝子

多くの細胞はある程度分裂・増殖を繰り返すと、一定の条件で分裂・増殖をストップさせます。そうしないと体内は細胞で溢れかえってしまいます。細胞分裂は細胞外からやってくる信号によって制御されています。

図 5-1 に示すように、細胞には外から来た「分裂しなさい」という信号を、細胞膜を貫通して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こか 1 か所でも異常を起こしたら、信号はストップするか信号が出っぱなしになってしまいます。

増殖しなさいという信号が来たのにそれが伝わらなかった場合、細胞は増殖できませんが、他にも細胞はたくさんあるのでそれほど問題になりません。他の健全な細胞が代わりの役を果たすからです。

しかし、増殖をやめなさいという信号が働かなかったり、間違って増殖しなさいという信号が出し続けられてしまったりした場合は問題になります。たとえ、おかしい細胞が 1 個だけであったとしても、その細胞が次々に増殖を重ねてねずみ算的に増加してしまうからです。がん発病の第 1 歩が始まります。

動物にウイルスを感染させて実験的にがん化させ、そ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

ヒトのがん細胞を調べた結果からも、動物実験の場合と同様のがん遺伝子が発見されています。

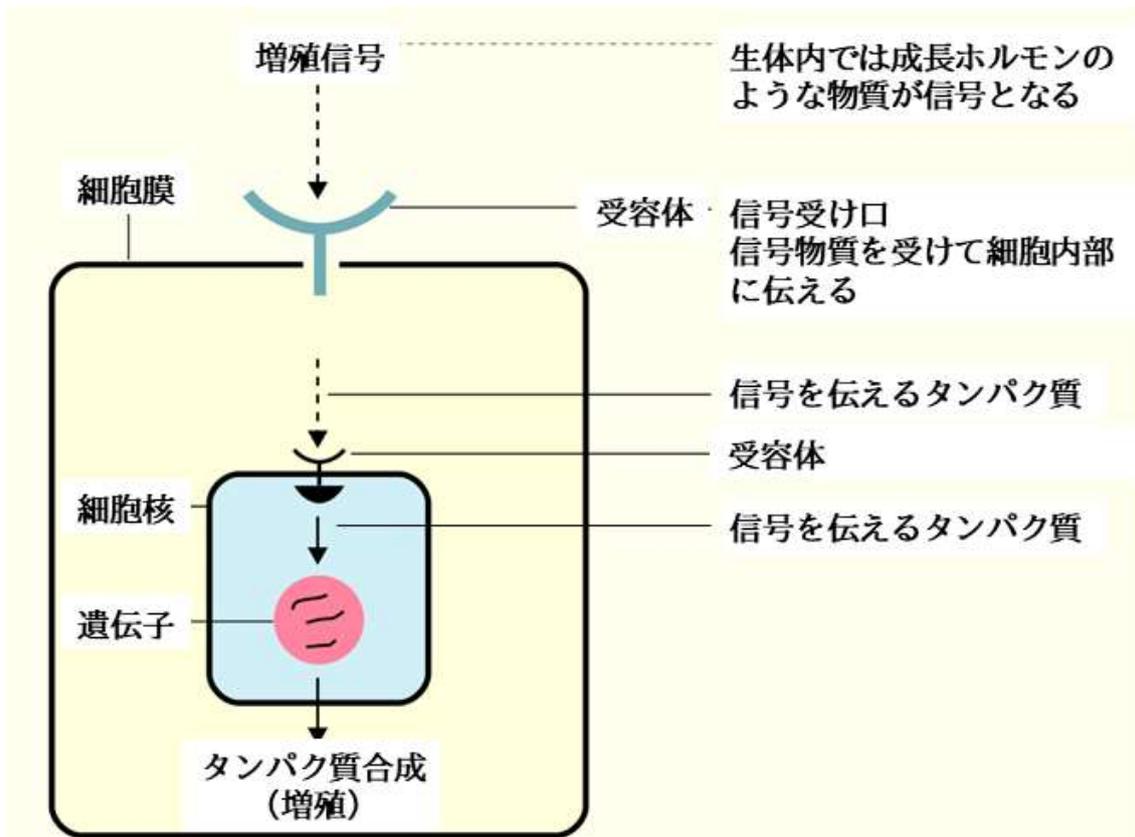


図 5-1. 細胞分裂信号伝達の仕組み

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。

細胞膜上にある受容体は、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 5-2 の「正常」の活性状態）。細胞分裂信号がなくなるともとに戻り、内部への信号の伝達は止まります（図 5-2 の「正常」の不活性状態）。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（図 5-2 の「異常」）。その結果、がん化の道を進み始めます。

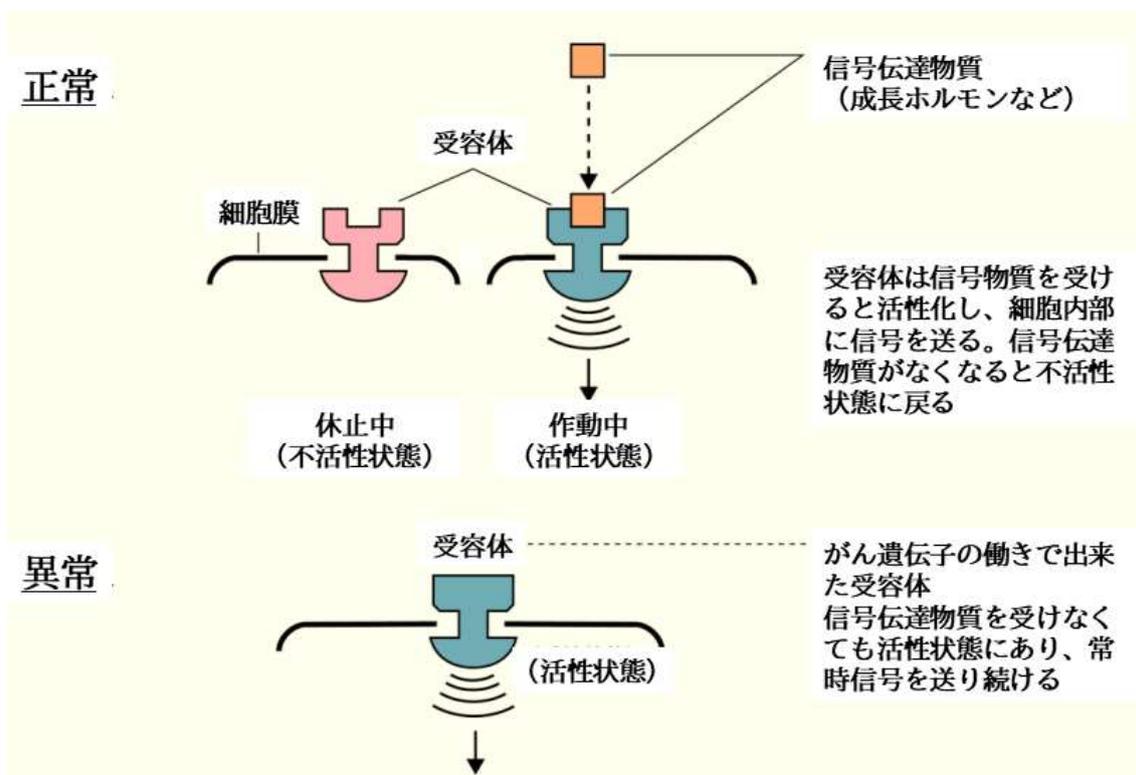


図 5-2. 細胞分裂信号異常発生の例

### ◎増殖をコントロールするがん抑制遺伝子

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、それがすぐにがんになるというわけではありません。がん抑制遺伝子ががんばって、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失われていることが分かったのです。その失われた遺伝子が、がん抑制遺伝子でした。

### ◎遺伝子の突然変異を伴わない発がん

私たちの体を作っている細胞は、基本的には同じ DNA を持っています。しかし、体の細胞は、皮膚、肝臓、骨など見た目も堅さも機能も異なっています。どうしてこのような違いが出るのでしょうか？

これは、DNA 上の遺伝子の使われ方が異なるためです。具体的には使う遺伝子と使わない遺伝子に目印がつけられ、その目印がどこについているのかが細胞の種類ごとに異なっています。この目印は、私たちの体の各々の組織の特徴と機能を正常に保つためにとっても重要です。そのため、DNA に変化はなくても、この目印の状態が異常になるとがんになってしまう場合があります。この様な、DNA 変化を伴わない細胞や遺伝子機能の変化をエピジェネティックな変化と呼びます。

放射線や化学物質によってもエピジェネティックな変化が生じることが分かってきました。このような変化がどの程度発がんに影響を与えるかについては現在研究が進められています。

### **がん発生過程は多段階**

がんの始まりは、発がん物質などにより正常な細胞の遺伝子が増えることです。これを「イニシエーション」(初発)と呼び、この段階では生物の外見上の特別な変化はみえません。さらに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。これを「プロモーション」(促進)と呼びます。この段階まで来ても、増殖を促進する作用がなくなれば、まだもとの状態に戻れますが、さらに変化が起こり第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、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、腫瘍という目に見える徴候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1941年のことです。

イスラエルの学者ベレンブラムは、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発生することを実験によって証明したのです。その実験では石炭を熱分解したときの副産物であるコールタールを用いました。コールタールは最初に確認された発がん性物質です。ベレンブラム博士はコールタールから分離した薬品をマウスの皮膚に塗りました。しかし、それだけでは表面上は何も変化が起きないばかりか、そのまま経過を観察してもマウスは一生を終えるまで何の異常も起きませんでした。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)ができました。この刺激薬品単独では、塗ってもイボはできません。また両方の薬品の順序を逆にして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、イボという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。悪性化する前に刺激薬品の塗布をやめると、腫瘍は退化縮小してしましますが、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1つ1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ることで、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、通常数年から数十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、大きい場合は数百億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ており、現在では図に示すようなモデルが知られています。この過程では、大腸がんでは正常な細胞が5つぐらいの段階を経過することにより、他の臓器へ転移できる悪性のがん細胞へと変化することになります。

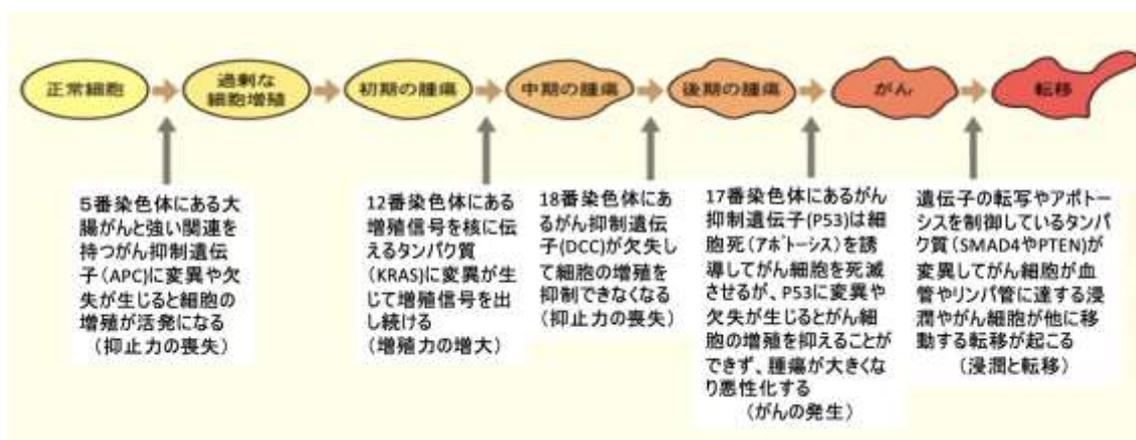


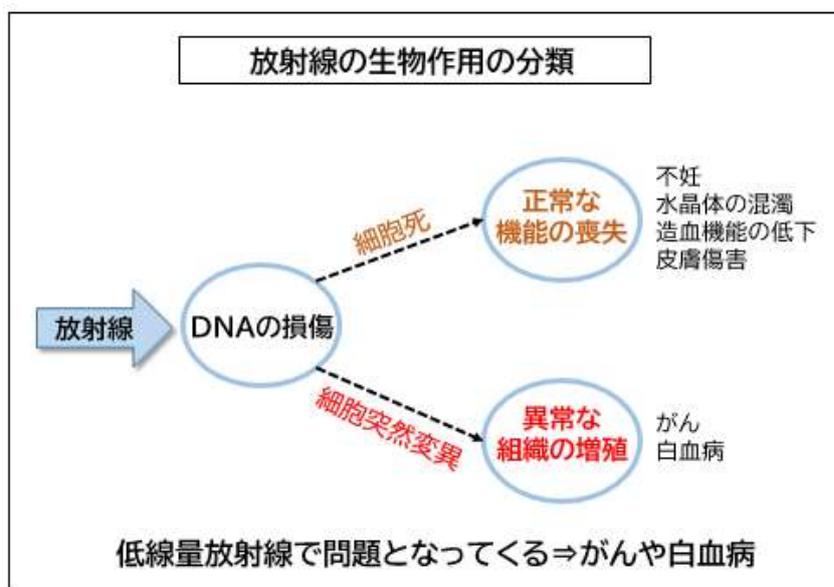
図 5-3. 大腸がんの発生過程

### コラム⑩ 細胞死？ それとも遺伝子の突然変異？

細胞が放射線を浴びたとき、どのような影響が生じるでしょうか。

まず初めに、大量の放射線を浴びると、細胞中の DNA が損傷を受け DNA の正常な複製ができなくなり、細胞分裂もできなくなり、結果としてその細胞は死んでしまいます。これを細胞死と呼びます。では、細胞死が起きると、細胞の塊である各種臓器から出来ている生物はどうなるでしょうか？ 臓器を構成する細胞が死んでしまうと、臓器(組織)は本来持っている正常な機能を失ってしまいます。例えば骨髄が正常な血液成分を作る機能を失うと造血機能が低下し、血液中の赤血球や血小板などの成分が少なくなります。あるいは、生殖細胞に大量の細胞死が起きると、本来あるはずの生殖機能が失われて不妊となってしまいます。

一方で、細胞が少量の放射線を浴びた場合は、DNA の傷はひどくなく細胞は死なずに、そのまま複製を作り分裂を続けることが出来ます。この際に細胞は放射線を浴びた直後や分裂の過程で DNA の傷を修復しようとします。ところが DNA の修復が完全でなくミスが生じると、生き残った細胞は DNA に突然変異を持ったまま分裂を続け、この突然変異を持った細胞が増えていくことになります。これを遺伝子の突然変異と呼びます。このように、生物の細胞の中で遺伝子の突然変異が起きた場合、DNA 複製を通じて、誤った遺伝情報が複製された細胞に次々と伝わってしまいます。その結果、それらの細胞から作られる臓器は、本来はあるべきでない機能、制御できない機能が生じてしまいます。これは、本来、DNA で制御されるべき細胞増殖が体のあちこちで起きて止まらなくなるがんであり、本来の機能を失った白血球の増加が止まらない白血病として生物に現れてきます。このように、高い線量の放射線と低い線量の放射線とでは、細胞への影響も、その結果として生物の体に表れる障害も違ってきます。



## がんの要因

今、日本人の2人に1人が一生のうちに一度はがんになると言われています。国立がん研究センターによると、日本人では、男性のがんの53.3%、女性のがんの27.8%は、生活習慣や感染が原因でがんとなったと考えられています。そのうち、大きな原因は、喫煙（男：約29.7%、女：約5.0%）と感染（男：約22.8%、女：約17.5%）で、その他のものは比較的小さいと報告されています。

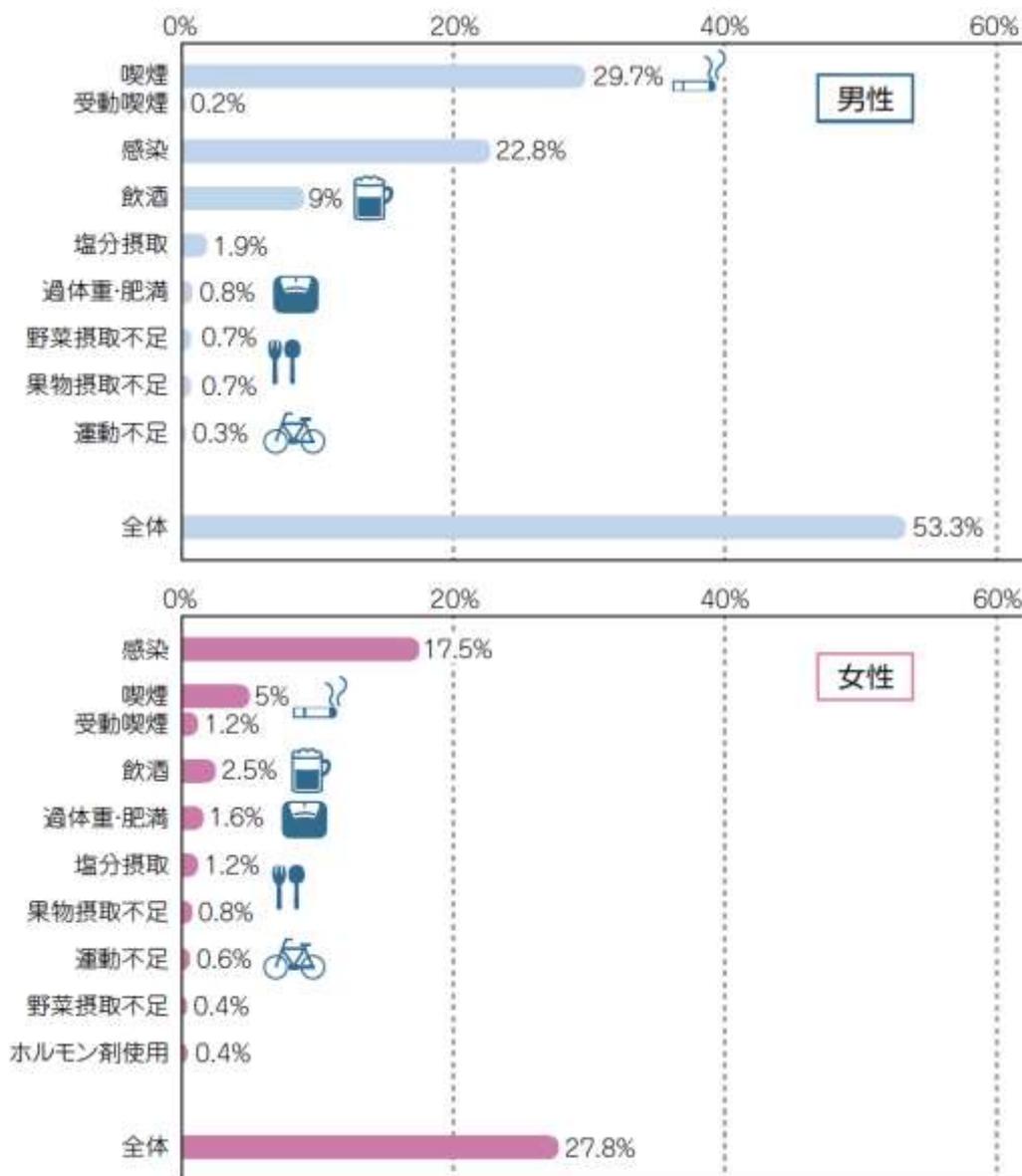


図5-4. 日本人におけるがんの要因

注) 棒グラフ中の項目「全体」は、他の項目の合計の数値ではなく、2つ以上の生活習慣が複合して原因となる「がんの罹患」も含めた数値です。

出典：国立がん研究センター「科学的根拠に基づくがん予防」<sup>参考2</sup>

### ◎喫煙

第1位のリスクは、男性では喫煙ですが、女性では感染性因子とされています。この理由として、男性の方が喫煙人口が多いことが考えられます(2018年の厚生労働省「国民健康・栄養調査」<sup>参考1</sup>によると男性の平均喫煙率が29.0%、女性が8.1%です)。喫煙は肺がんをはじめ食道がん、膵臓がん、胃がん、大腸がん、膀胱がん、乳がんなど多くのがんに関連することが示されています。

たばこを吸う人は吸わない人に比べて、がんになるリスクが約1.5倍高まることもわかっています。受動喫煙でも肺がん（特に腺がんタイプ）や乳がんのリスクは高くなります。たばこは吸う本人のみならず、周囲の人の健康も損ねます。

### ◎ウイルス・細菌による感染

感染は、日本人のがんの原因の約20%を占めると推計されます。

感染の内容として、日本人では、B型やC型の肝炎ウイルスによる肝がん、ヒトパピローマウイルスによる子宮頸がん、ヘリコバクター・ピロリによる胃がんなどがその大半を占めます。他には、エプスタインバーウイルスによる悪性リンパ腫や鼻咽頭がん、ヒトT細胞白血病ウイルスI型による成人T細胞白血病／リンパ腫などがあります。

感染による発がんのメカニズムは、ヒトパピローマウイルスのように、感染体を作り出す発がん性タンパク質による直接的な作用や、慢性の炎症に伴う細胞の壊死（えし）と再生による間接的な作用などが報告されています。

表5-1. がんの発生に関するウイルス・細菌<sup>参考3</sup>

原因となるウイルス・細菌	がんの種類
ヘリコバクター・ピロリ	胃がん
B型・C型肝炎ウイルス	肝臓がん
ヒトパピローマウイルス	子宮頸がん、陰茎がん、外陰部がん、膣がん、 肛門がん、口腔がん、中咽頭がん
エプスタインバーウイルス	上咽頭がん、バーキットリンパ腫、 ホジキンリンパ腫
ヒトT細胞白血病ウイルス	成人T細胞白血病／リンパ腫

### ◎食物

従来分類では「食物」が、第1位の発生要因とされていました。その内訳を詳しく見ていくと「塩分のとりすぎ」「野菜や果物をとらない」「熱すぎる飲み物や食べ物をとること」が、がんの原因になるということが明らかになっ

ています。このことから、塩分を抑え、野菜と果物を食べ、熱い飲み物や食べ物は少し冷ましてからとるという3つのポイントを守ることで、日本人に多い胃がんのリスクや、食道がん、食道炎のリスクが低くなります。

また、飲酒も食道がん、大腸がんと強い関連があり、女性では男性ほどはつきりしないものの、乳がんのリスクが高くなることが示されています。女性のほうが男性よりも体質的に飲酒の影響を受けやすく、より少ない量でがんになるリスクが高くなるという報告もあります。

### ◎その他の要因

仕事や運動などで、身体活動量が高い人ほど、がん全体の発生リスクが低くなるという報告があります。

国立がん研究センターの研究報告によると、男女とも、身体活動量が高い人ほど、何らかのがんになるリスクが低下していました。特に、運動習慣のある高齢者や、休日などにスポーツや運動をする機会が多い人では、よりはっきりとリスクの低下がみられました。がんの部位別では、男性では、結腸がん、肝がん、膵がん、女性では胃がんにおいて、身体活動量が高い人ほど、リスクが低下しました。

特定の物質ががんを発生する要因であることも分かってきました。よく知られている例として石綿と呼ばれるアスベストや有機溶剤のジクロロプロパンがあります。建築材として用いられてきたアスベストは20世紀の前半には肺がんの原因となることが明らかにされており、印刷機の洗浄剤として用いられてきた有機化合物のジクロロプロパンは20世紀の後半になって胆管細胞がんの原因物質であることが明らかにされています。

以上を要約すると、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ても差し支えないでしょう。

もちろん、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、遺伝子が変わってしまう可能性が増します。もちろん遺伝子が変わればすべてがん化するというものではありません。長い DNA の中には特に重要な役割をもっていない部分も多く、たとえ何らかの役割を持っていても発がんとは関係がない部分がほとんどです。がんに関する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。

## 人の寿命とがん

最近の研究から、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、いろいろな環境に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。やがてそれらのがんのタネの中の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、がんを発症する人は多くなります。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かっています。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。緑黄色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事です。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。

世界保健機関（WHO）は、がん予防のために日頃の生活の中で実践すべき5つの健康習慣を紹介しています（図5-5）。

このような心構えが、がんはもちろん、がん以外の病気の予防に有効であることは言うまでもありません。



出典：国立がん研究センター「科学的根拠に基づくがん予防 がんになるリスクを減らすために」<sup>参考2</sup>

図5-5. がん予防のための生活習慣

参考資料（第5章）

参考1. 厚生労働省「平成30年 国民健康・栄養調査の概要」

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000635990.pdf>

参考2. 国立がん研究センター、がん情報サービス「科学的根拠に基づくがん予防 がんになるリスクを減らすために」（がんの冊子 パンフレット）

[https://ganjoho.jp/data/public/qa\\_links/brochure/knowledge/301.pdf](https://ganjoho.jp/data/public/qa_links/brochure/knowledge/301.pdf)

参考3. 国立がん研究センター、がん情報サービス「がんの発生要因」

[https://ganjoho.jp/public/pre\\_scr/cause\\_prevention/factor.html](https://ganjoho.jp/public/pre_scr/cause_prevention/factor.html)