甲状腺がん発症のメカニズム

1. 多段階発がん説

原子力安全推進協会 石田 健二, 岩井 敏, 仙波 毅
日本エヌ・ユー・エス 福地 命, 當麻 秀樹

これまで甲状腺がんに限らず、一般に発がんのメカニズムは、「多段階発がん説」に基づいて説明されてきた。すなわち、正常な体細胞(機能細胞)に変異が段階的に蓄積し、正常な体細胞が良性腫瘍となり、それががん化して次に悪性のがんに進展するというものである。しかし近年、“幹細胞ⁱ”の研究が進むにつれて、組織や臓器の細胞を生み出す組織幹細胞が、がんの主な発生母地であるといわれるようになってきた。本稿では、変異蓄積による「多段階発がん説」のモデルと、それでは説明できない子供に多く発生する血液がんの発症メカニズムのモデルについて解説する。

KEYWORDS: *thyroid cancer, mechanism, hematopoietic stem cell, niche, multi-stage carcinogenesis model*

I. はじめに

がんは、長年、「1個の正常な体細胞に、遺伝子変化が蓄積して形成される悪性度の高い均一な細胞の集団」とみなされてきた。いわゆる、古典的な“多段階発がん説”である。しかし1997年、血液がんの一種である白血病で“がん幹細胞”が発見され¹⁾、その後も乳がん、脳腫瘍、大腸がんなどで発見が続くと、「がんは、少数の“がん幹細胞”を含む不均一な細胞の集団である」と認識が徐々に変化してきた。近年、がん幹細胞は、その特徴の類似性から、組織幹細胞を発生母地細胞(がん幹細胞が発生した基になる細胞)とする考え方が有力視されている。図1に幹細胞の種類と役割を示す²⁾。組織幹細胞は、様々な組織の細胞に分化する能力を持つ“親”といえる細胞である。例えば、赤血球や白血球などの血液細胞が子供であれば、親となる組織幹細胞は“造血幹細胞”である。このように、幹細胞研究が進むにつれて、古典的な多段階発がん説は見直しがなされ、現在では、「がんの始まりは、1個の正常な体細胞だけではなくて、組織幹細胞(あるいは前駆細胞ⁱⁱを含む)」とするように、修正がなされてきた。多段階発がん説では、「正常な1個の細胞に生じる遺伝子変異の蓄積」を主要な発がん要因としている。しかし、近年、組織幹細胞をとりまく“微小環境”の変化が、遺伝子変異の蓄積と同じように発がん

を招く可能性が示唆され、「多段階発がん説だけで、全てのがんの発症を十分に説明できるのか?」と疑問を抱く研究者が増えてきた。

本稿では、“多段階発がん説”が定着するまでの歴史を今一度、振り返ると同時に、“微小環境”の変化が重要であるとする新しい発がんモデルのはじまり(端緒)として、「放射線照射マウスへの胸腺ⁱⁱⁱ移植に伴って誘導された「胸腺リンパ腫」の発症メカニズム」が提唱された経緯を紹介する。

II. 定着した多段階発がん説

1. がんの原因は細胞分化の異常

がん細胞は、組織幹細胞から組織・臓器の細胞(成熟細胞)へと分化していく過程のどこかで、細胞周期(分裂を終えた細胞が次に細胞分裂するまでの1周期)の制御がきかなくなったり、成熟した細胞になる前に分化を停止したり、あるいはアポトーシス^{iv}の機能がうまく作動しなくなったりすることによって“無限の増殖能力”を獲得した悪性度の強い細胞である。したがって、がんはこれまで、「細胞分化の異常によって起こる病気」と考えられていた。

Cancerization mechanism of thyroid tissue: Kenji Ishida, Satoshi Iwai, Tsuyoshi Semba, Mikoto Fukuchi, Hideki Toma. (2018年5月7日 受理)

ⁱ 幹細胞とは、組織や臓器に成長する元となる細胞である。分裂して自分と同じ細胞を作る能力と、別の種類の細胞に分化する能力を持ち、際限なく増殖できる細胞と定義されている。そして、成体のさまざまな組織にある幹細胞を組織幹細胞(成体幹細胞)という。

ⁱⁱ 幹細胞から発生し体を構成する最終分化細胞へと分化する(生物の細胞が分裂増殖し、成長する間に互いに構造や機能が特殊化する現象)ことができる細胞。幹細胞は前駆細胞を経て最終分化細胞へと分化するため、前駆細胞を幹細胞と最終分化細胞の中間に位置する細胞と捉えることができる。分裂により、分化した細胞を作るが、自己複製はしない。

ⁱⁱⁱ 胸腺(きょうせん)とは、胸骨の裏側、心臓の上部の前方にあり、白血球を作り出す役割をする臓器

^{iv} 不要な細胞や有害な細胞を排除する自発的な細胞死

図1 幹細胞とは(出典：文献2(<https://www.skip.med.keio.ac.jp/knowledge/basic/01>)のp1の図を参考に著者作成)

図2 Fearon&Volgelsteinによるヒト大腸がん多段階説

(出典：文献5(<http://yusukenakamura.hatenablog.com/entry/2015/10/22/052327>)の図を参考に著者作成)

APC 遺伝子：がん抑制遺伝子。この遺伝子に異変が生じると腸ポリープ、大腸がん、胃がん、膵臓がんなどの発生につながる可能性がある。

K-ras 遺伝子：がん原遺伝子。大腸がんの患者の多くに K-ras 遺伝子の変化が見られる。

P53 遺伝子：がん抑制遺伝子。多くの種類のがんで変化していることが知られている。

2. 多段階発がん説の誕生と定着

1940年代の実験動物を使った皮膚がんの研究から、がん細胞が発生する過程は、大きくイニシエーション(起始)、プロモーション(促進)、プログレッション(進展)の3つの段階に分けられると考えられるようになった。イニシエーションは、突然変異の誘発作用を持つ作用源(放射線もその一因)が、DNA^vに作用し、細胞のがん化に必要な最初の突然変異を起こす段階を意味する。イニシエーションされた細胞を含む組織は、細胞増殖を促進するような物質で刺激されると、突然変異を生じた1個の細胞が分裂・増殖し、細胞がん化の過程をさらに進める。この過程をプロモーションと呼ぶ。プロモーションを受けた細胞は、増殖を続けながら突然変異が蓄積してある段階に至ると、細胞分化ができなくなり、“無限の増

殖能”と“他臓器への転移能”を持った悪性の細胞(がん)へと変化する。この過程をプログレッションという。

ノルウェーの Nordling は 1953 年、欧米 4 か国の人口動態に関する疫学データに基づいて、「年齢(X)に対するがん死亡率(Y)の関係」を調査・分析し、「がん死亡率が年齢に依存して指数関数的に増大する現象」を見出した。そして、「1 個の細胞に生じた DNA の突然変異が、段階的に蓄積し、がんの発生率を高める」と考え、“多段階発がん説”を提唱した³⁾。

この理論的な取り組みに対し、Fearon と Vogelstein は実験的なアプローチとして 1990 年、家族性大腸がん^{vi}を発症した患者を調べ、「最初に、正常な大腸上皮に異常増殖する細胞の集団(腫瘍、ポリープ)が現れる。それら

^v DNA は、糖(デオキシリボース)、リン酸、塩基からなる物質である。遺伝情報を保持していることから遺伝子の本体あるいは遺伝情報の本体と呼ばれている。

^{vi} 遺伝子の異常を修復する働きを持つ遺伝子自体に異常が起こることによって発生する「遺伝性大腸がん(リンチ症候群)」と、大腸にたくさんの腺腫ができる「家族性大腸腺腫症」の2つが知られている。

の細胞の塊が大きくなるにつれて細胞集団中に突然変異や DNA のメチル化異常^{vii}が蓄積する。その後、近くの組織に侵入(浸潤)したり、一部が血管やリンパ管を通じて離れた臓器に転移したりする機能を備えた“悪性のがん細胞”に進展する」という“多段階発がん説”を発表した(図 2)⁴⁾。この実験的な検証により“多段階発がん説”が現在の「発がん機序のパラダイム」として定着した。

Ⅲ. がんのリスク評価にパラダイムシフトをもたらす幹細胞生物学

国際放射線防護委員会(ICRP)は 2015 年 12 月、放射線発がん研究の新しい展開を期待して、第 1 委員会に設置されたタスクグループ(TG75)が約 8 年(2009~2017 年)かけてとりまとめた「放射線発がんに関連する幹細胞生物学(ICRP Publ. 131)」を刊行した⁶⁾。TG75 の主査であった Niwa は、従来より、「疫学データにより、低線量放射線影響のリスク評価を行うことは難しく、がんの発症機序を明らかにしない限り推測の域を出ることはない」と認識していた。そして、「これまでの放射線防護体系や、その背景にあったものは、初期過程を研究する生物物理と、最終的に集団で発現する発がん頻度という、いわば“入口”と“出口”の研究だった。肝心の中身、すなわち、実際の発がんがどのようにして起こるのか、発がんの分子機構はいかなるものか、という大事な部分が足りなかった。実際に疫学は、現象論の最たるものであり、放射線発がんのメカニズムを考える上での示唆を与えはするが、メカニズムそのものを明らかにする研究ではない。今、最も欠けているのは発がん機構の理解である。これが明らかになれば、低線量放射線による発がんについて、より現実に即した放射線リスクの推定が可能になる。これからは、現象論に基づく安全評価から、機構論に基づく安全評価への転換が必要になるだろう」と述べている⁷⁾。

私たちはこれまで、「放射線は、ヒトの体を構成する約 60 兆個(最近では約 37 兆という説もある)の体細胞と相互作用し、細胞の中心にある核の中の DNA を標的として攻撃し、傷つける。傷ついた細胞の大部分は、正しく修復されるが、稀に失敗するケースもある。この修復に失敗した細胞の一部が生き残り、その後も突然変異を繰り返していくと最後にはがん化し、無限に増殖する」と教えられてきた。しかし、ICRP Publ. 131 の序文には、「放射線の真の標的は組織幹細胞(最近では前駆細胞も含む

^{vii} DNA のメチル化は、不必要な遺伝子を働かせないようにする生体防御機構のひとつである。DNA のメチル化が異常を起こすと、必要な遺伝子の働きを阻害したり、抑制されなければならない遺伝子の働きを促進したりする場合が出てくる。

と考えられている)である。これに放射線が当たって生じる“がん幹細胞”が、がん化の重要な役割を担う」とはっきり書かれている。このことから、がんの重要な発生母地は正常な体細胞ではなく、“組織幹細胞”と言えるだろう。

ここで興味を引かれるのは、「甲状腺幹細胞が成人にも存在するのか？」^{viii}ということである。長崎大学の Mitsutake は、「iPS 細胞の作製で注目された、組織や臓器を構成する細胞(体細胞)の脱分化(リプログラミング)^{ix}、という現象を考えれば、ある一定の条件下で正常な甲状腺細胞が分化の方向を逆戻りして、幹細胞や前駆細胞へと変化する可能性はある」と述べている⁸⁾。「幹細胞から発生した細胞が、分化を終えて成熟した甲状腺細胞になってから、再びリプログラミング^{ix}してその後で、腫瘍化することもあるのだろうか？」という疑問は、幹細胞生物学が多段階発がん説に対して提起した今後の重要な検討課題のひとつといえるであろう。

Ⅳ. 多段階発がん説では説明の難しいがん—胸腺リンパ腫の事例

1. 多段階発がん説の適用限界

「多段階発がん説では、“がん”が発症するためには、1 個の放射線を受けた標的細胞の DNA に突然変異やメチル化異常が、段階的に生じる必要がある」と言われている。しかし、放射線等の外部からの刺激が 1 個の標的細胞をねらって、がんの発症に必要な数の突然変異が蓄積させる確率は極めて低く、普通に考えれば、発がんまでに極めて長い時間を必要とするはずである。比較的短期間で「標的細胞のゲノム安定性^xに関わる遺伝子に突然変異が起これば、その子孫細胞が、他の細胞よりも突然変異を誘発しやすくなる」というような稀な事象が起これなければ、特に、若年層で多く見られる血液がん(胸腺リンパ腫や白血病など)や小児甲状腺がんの発症を、多段階発がん説で説明することは難しい。

2. 放射線による胸腺リンパ腫の新しい発症モデル

放射線による“細胞死”が誘導されるような高線量域では、標的細胞が、周辺細胞の死による損失を補うために細胞の増殖の必要性を認め、それ自体が分裂して突然変異発生のリスクを高める可能性がある。また、組織の

^{viii} 幹細胞の多くは成人から見つかっている(血球系細胞を生み出す骨髓幹細胞など)。しかし、Takano は、甲状腺幹細胞および一部の前期細胞は胎児性細胞で若年のうちに消失していると述べている⁸⁾。

^{ix} 分化した状態にある細胞が、再生などの自然条件や人工的な処理により、分化前の未分化状態(組織幹細胞)に戻ることを

^x DNA に傷ができた時にこれを修復する機構、および細胞が分裂するときに染色体を分割する機構がいずれも正常に作用する状態を保つこと

損傷に続いて起こる修復の過程では、しばしば炎症反応^{xi}が発生し、標的細胞をとりまく微小環境は大きく変化する場合があります。このような微小環境の変化は、当然のことながら、標的細胞の増殖、分化および死にさまざまな影響を与える。それらの知見は、これまでの放射線発がんの理論ではほとんど考慮されていなかった新しい問題を提起する。このことは、子供に多く見られる放射線による発がんリスクを考える上で、非常に重要である。以下にその要点を「2つの胸腺リンパ腫^{xii}の研究」に基づいて紹介する。

(1)放射線による胸腺内微小環境の変化と胸腺リンパ腫発生との関係

1950年代のはじめ、Kaplanらは、生後約5週齢のマウスに1.6 GyのX線を8日おきに4回照射することにより、高い頻度で胸腺リンパ腫を発生させる実験系を確立した⁹⁾。この胸腺リンパ腫の標的となる臓器は、免疫細胞のひとつであるT細胞が作られる胸腺と、そこにT細胞のもとになる細胞(前駆細胞)を供給する骨髄である。

放射線医学総合研究所のSadoは、Kaplanらの行った分割照射実験¹⁰⁾によって誘発される胸腺リンパ腫の特徴を分類・整理し¹¹⁾、「分割照射後に、胸腺を摘出すると、胸腺リンパ腫は発生しないが、その後正常な新生児マウスの胸腺を皮下移植すると、移植した胸腺にリンパ腫が発生する。この場合、発生した胸腺リンパ腫の大部分(約75%)は、放射線に照射されていない移植胸腺に由来することが確認されている」という結果に注目した。なぜ、「分割照射された胸腺摘出マウスに、非照射の正常な新生児マウスの胸腺を移植すると、放射線照射を受けていないはずなのに胸腺リンパ腫が発生するのか?」、と疑問を持ち、「放射線は、標的細胞をヒットする“直接作用”ではなく、標的細胞を取り巻く微小環境の変化が招く“間接作用”を誘導する」ことを示唆していると考えた。しかし、その解釈は難しく、当時はそのメカニズム解明までには至らなかった。

(2)照射前に自然発生していた突然変異が放射線発がんに寄与

上記のSadoの研究に関連して、新潟大学のKominamiらは、ある2つの系統間の雑種第1代のマウスを試験対象として選択し、分割照射することによって誘発された胸腺リンパ腫を分析した結果、発症に重要な役割を果たしていると思われる新しいがん抑制遺伝子(Rit1/Bcl11b)

を発見した¹²⁾。このがん抑制遺伝子の構造を詳しく調べたところ、胸腺リンパ腫を発症したマウスではこの遺伝子の内部に欠失^{xiii}のあることがわかった。そこで今度は、人為的にこのがん抑制遺伝子をノックアウト(機能欠損)したマウスをつくって同様な実験を行ったところ、この遺伝子の機能欠損が、胸腺細胞の正常な分化を停止する働きをすることが明らかになった¹³⁾。一方、この遺伝子内部に欠失を持つ突然変異は、放射線照射されたマウスの胸腺細胞だけではなく、正常な胸腺細胞にもほぼ同じ頻度で含まれていることがわかった¹⁴⁾。Kominamiらは、放射線による胸腺リンパ腫発生のメカニズムを次のように考えた。すなわち、「がん抑制遺伝子(Rit1/Bcl11b)の突然変異は、正常な胸腺細胞中に一定の頻度で自然発生している。正常な胸腺環境では、そのような突然変異を持った細胞が生存、あるいは増殖の優位性(アドバンテージ)を持つことはない。しかし、分割照射によって胸腺内微小環境が変化した条件のもとでは、それらの変異細胞は未熟な状態のまま分化を停止して生き残り、おそらくその後でいくつかの突然変異、あるいは“エピジェネティックな遺伝子の修飾^{xiv}”を蓄積することによって、無限増殖能を持った悪性の細胞(胸腺リンパ腫)へと変化する。もし、このシナリオが正しければ、分割照射による胸腺リンパ腫の系では、照射前に自然発生していたがん抑制遺伝子の突然変異を持った細胞が、照射後における微小環境の変化によって生存、あるいは増殖のアドバンテージを獲得することでがん化への第一歩を踏み出す。これはまったく新しい放射線発がんのメカニズムである」と述べている。

近年、ヒトでも白血病に特異的な染色体転座^{xv}を持つ変異細胞が、健康な胎児や成人の血液中にかなりの頻度で存在していることがわかってきた。そして、それらの細胞が何らかの理由で生存、あるいは増殖のアドバンテージを獲得することによって白血病の発生する可能性が考えられるようになってきた。放射線影響研究所のNakamuraらは、「原爆被爆者に発生した白血病も、すでにそのような変異細胞を持つヒトが、被ばくによってそれらの変異細胞を異常に増殖させることによって起こる可能性がある」と述べている¹⁵⁾。

これら2つの知見は、少なくとも放射線被ばくによって子供に多く見られる血液がん(胸腺リンパ腫や白血病)については、「被ばく前にすでに存在していた変異細胞

^{xiii} 染色体または、DNAの塩基配列の一部が失われること。原がん遺伝子やがん抑制遺伝子に起れば、異常タンパクが多量に産生され、がんとなる。

^{xiv} DNA塩基配列の変化を伴わず、化学物質(メチル基など)が結合することによって遺伝子の働きを制御すること

^{xv} 染色体転座は、染色体異常の一つ。染色体の一部が切断され、同じ染色体の他の部分または他の染色体の一部と再結合した状態

^{xi} 炎症反応とは、生体の恒常性を構成する生理学的な応答の一つである。組織損傷などの異常が生じたとき、当該組織と体全体の相互応答によって生じる。

^{xii} 免疫に関わる「Tリンパ球」の成熟に重要な役割を担う「胸腺」に生じる悪性リンパ腫

が、照射によって生存あるいは増殖のアドバンテージを獲得し、がんへと進展していく」という新しい発がん仮説の妥当性を裏付ける。そして、「放射線による発がんは、放射線の直接的なヒットによって生じる DNA の突然変異によって起こるといった単純なメカニズム」による解釈だけでは説明できないことを強く示唆している。

V. まとめ

本稿では、多段階発がん説の誕生と発展、ならびに子供に多く発生する血液がん(胸腺リンパ腫や白血病)の発症機構を、従来の多段階説では説明が難しく、新しいモデルが提唱された経緯を紹介した。多段階発がん説についても、近年、発生母地をこれまでの“正常な体細胞”だけでなく、“組織幹細胞”を加えるという修正がなされてきた。しかし、多段階発がん説の最大の疑問点は、「幹細胞から発生した細胞が、分化を終えて組織や臓器を構成する細胞(体細胞)になってからリプログラミングし、そのあとで腫瘍化する」という大前提にある。現在、その議論は始まったばかりであるが、将来、「子どもに多く見られるがん」については、その大前提も崩れる可能性がある。その可能性については、本シリーズの別稿で甲状腺がんを対象にして論じる予定である。

— 参考文献 —

- 1) D.Bonnet et al., Nature medicine 3.7 (1997) 730-737.
- 2) 幹細胞の基礎知識.
<https://www.skip.med.keio.ac.jp/knowledge/basic/01>
- 3) C.O.Nordling, British journal of cancer 7.1 (1953) 68-72.
- 4) E.R. Fearon et al., Cell 61.5 (1990) 759-767.
- 5) 中村裕輔のシカゴ便り 1022「国立がん研究センター講演会-3」(2015).
<http://yusukenakamura.hatenablog.com/entry/2015/10/22/052327>
- 6) ICRP Publication 131: Annals of the ICRP 45.1_suppl (2016) 239-252.
- 7) 原安協プライマー No.3「放射線発がんにおける機構研究の意義」(1998).
- 8) 高野徹, 光武範吏ほか DEBATE「甲状腺癌の発癌機序」Thyroid Cancer Explore 2(1) (2016)39-49.
- 9) H.S.Kaplan, Cancer research 27.8 Part 1 (1967) 1325-1340.
- 10) H.S.Kaplan et al, Cancer research 16.5 (1956) 434.
- 11) 佐渡敏彦ほか「放射線および環境科学物質による発がん - 本当に微量でも危険なのか?」医療科学社 (2005).
- 12) Y.Wakabayashi, et al. Biochemical and biophysical research communications 301.2 (2003) 598-603.
- 13) Y.Wakabayashi, et al. ,Nat Immunol., Jun;4(6) (2003) 533-539.
- 14) J.Sakata, et al. Carcinogenesis 25.6 (2004) 1069-1075.
- 15) 中村 典ほか,放射線生物研究. 39(2) (2004) 113-122.