自然突然変異とがんの接点

近藤 宗平*

大阪大学名誉教授 〒583-0864 羽曳野市羽曳が丘6-2-13

Causal connections between spontaneous mutations and cancers

Sohei Kondo

Professor Emeritus of Osaka University, 6-2-13 Habikigaoka, Habikino City, Osaka 583-0864, Japan

Summary

Cancers are diseases due to somatic mutations of two types; activation of oncogenes and inactivation of tumor suppressor genes. In childhood, retinoblastoma arises due to two mutations of the Rb genes, one is hereditary or somatic and the other is somatic. However, most cancers arise at older ages as a result of a succession of several mutations. For example, incidence of colorectal cancer increases with about fifth power of age. This relationship means that colorectal cancer arises as a result of successive five mutations in oncogenes and tumor suppressor genes. Incidences of colon cancers are very high in rich countries and low in poor countries including Japan at the years before 1970, showing a strong linear correlation between daily meat consumptions and colon cancer rates. This correlation seems to indicate that daily consumption of high amounts of meat stimulates clonal expansion of precancerous cells, resulting in formation of malignant colon cancers. This may be the case of a Darwinian selection of fitter cells. In an epidemiologic study carried out in 1984 on Japanese Zen priests, who rarely took meat in daily diet, they showed significantly lower mortality from all causes and cancers of respiratory tracks than men in the general Japanese public. Incidence of cancer of intestine except rectum for the Zen monks was lower, though not statistically significant, than that of general Japanese men. These results indicate that cancer incidences may be prevented considerably by change in our life style.

Keywords: cancers arise from mutations, colorectal cancers, reduced cancer incidence in Zen priests

はじめに

死因のトップを占めるがんは、体細胞の突然変異が原因で起こる病気である。しかし、自然突然変異の大部分はがんの原因にはならない。がんの原因になる突然変異は、増殖遺伝子（がん遺伝子）を活性化する突然変異と、腫瘍特性遺伝子を不活性化する変異の2種に限られる。がん変異を起こした1個の細胞が、悪性のがん細胞集団に増大するのは、周囲の多数の多様な細胞との長期間の相互作用を経験した後である。ここでは、がん原性突然

変異が発生した単細胞が悪性のがん細胞集団に発展する長期間の過程において、がん原性変異の拡大を修飾する要因を考察する。

網膜芽腫（Retinoblastoma）

最少数個の突然変異で発病するがんの1つは網膜芽腫である（Knudson, 1993）。このがんは、誕生後初期の子供の網膜芽細胞内にあるRb遺伝子の欠損変異で発生する。Rb遺伝子は細胞増殖促進タンパク質の転写を抑制する遺伝子で、2個とも欠損するとがん化が始発し、短期間に悪性がんに進展する。網膜芽腫には両眼性腫瘍と片眼性腫瘍がある。前者は、父か母からRb欠損変異を受理した子供に発病する。

* E-mail: skondo@taurus.bekkoame.ne.jp

受付: 2005年10月5日 受理: 2005年10月5日

©日本環境変異原学会

本稿は日本環境変異原学会第16回公開シンポジウム「自然における突然変異—その機構と発癌との接点—」で発表された。This paper was presented at the 16th JEMS Annual Symposium at the Kyoritsu Memorial Hall, Tokyo, May 28th, 2005. The symposium entitled "Spontaneous mutagenesis: its mechanisms and implications in carcinogenesis", was organized by Kazuo Fujikawa and Tomoe Negishi and sponsored by the Japanese Environmental Mutagen Society.

Table 1 High prevalence of precancerous lesions of the uterus cervix and lower rate of appearance of cervical cancer (from Miller et al., 1976)

Age	22	27	37	47	57	67	77
Incidence of precancerous lesions* (%)	20	35	20	10	5	4	2
Incidence of cancer (%)	0	0.05	0.2	2.5	3	4	3

* Cervical dysplasia and carcinoma in situ

この子の全身の体細胞は、Rb 遺伝子の1つを欠損した Rb (+/-) ヘテロ接合型であるが、がんは網膜芽組織にのみ発生し、他の組織にはがんはほとんど発生しない。この事実は、網膜芽以外の組織では、Rb 以外に並存する細胞増殖抑制遺伝子が発現していて、Rb 遺伝子欠損による細胞増殖抑制不全を正常の細胞増殖抑制状態に改善しているからと考えられている。

子宮頸癌 (Uterine Cervical Cancer)

子宮頸部の上皮組織には、異形成 (dysplasia) や良性腫瘍 (carcinoma in situ) が多発し、その一部が頸癌 (cervical cancer) に進展する (Miller et al., 1976)。Table 1 にその具体的癌化進展例を示す。Table 1 でわかるように、子宮頸部の上皮組織の異形成や良性腫瘍は女性の30歳前に多発するが、これは年齢が進む間に大部分が自然に消えてがんにはならない。他方、子宮頸癌は、40歳を越すところから年齢とともに増加する。この実例は、組織内の初期の少数個の異常細胞の増殖に関しては、多数の正常細胞が異常細胞を取り囲んでいて、異常細胞の増殖を抑制する機能がよく働くことを示す。すなわち、癌原性突然変異で細胞に異常増殖特性が誘導されても、変異細胞が少数の間は、周りに正常細胞が多数存在すれば変異細胞の増殖は抑制される。

大腸癌 (Colorectal Cancer)

大多数のがんは、年齢が増えると急増し老年期に多発する。がんの頻度はしばしば年齢の6乗に比例して増える。一般の大腸がんはこの例であり、6個以上の突然変異が累積発生し、10～20年の長期間を経た後に悪性がんに進展する。

癌化の始発がポリープ (粘膜の隆起性病変) を経由して進展する場合 (中村, 1996; Kinzler and Vogelstein, 1996): ① [正常な上皮] → (腫瘍抑制遺伝子 APC の欠損変異 APC (-/-)) → ② [上皮の過剰増殖 (ポリープ)] → (がん遺伝子 *ras* の活性化変異) → ③ [小さい良性腫瘍] → (腫瘍抑制遺伝子 DCC の欠損変異 DCC (-/-)) → ④ [大きい腫瘍] → (腫瘍抑制遺伝子 *p53* の欠損変異 *p53* (-/-)) → ⑤ [浸潤性腫瘍] → (染色体異常多発して各種変異が蓄積) → ⑥ [腫瘍の転移]。

遺伝性大腸がん多発症 Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer (HNPCC) の人では50歳のころがんが発病し、ポリープを経由しないで発がんする。この患者はDNA複製エラーの修復遺伝子欠損症で、多発する自然突然変異の中に大腸がん誘発性変異が多数含まれていて、染色体異常なしに大腸がんが起こる (Kinzler and

Vogelstein, 1996)。

大腸がんの頻度は、毎日の肉摂取量に直線比例する; 大腸がんは肉摂取量の多い国 (米・英など) に多発し、少ない国 (発展途上国や戦後初期までの日本) では低頻度である (Doll and Peto, 1981; Cairns, 1997)。これは、肉を多くとると大腸上皮などの体内組織では、増殖性特性を持つ変異細胞に好適な内部環境が出現し、がん変異を起こした細胞が選択的に増殖を促進され、大腸がんが多発することを意味するのであろう (Darwin 進化論で提唱されている説: natural selection of fitter cells) (Cairns, 1997)。

禅宗僧侶の長寿と低がん頻度の謎

日本の禅宗僧侶4千人の死亡率を一般日本人男性の死亡率と比較してみると、僧侶の死亡率は全原因・脳血管性疾患・高血圧病・肺炎気管支炎・呼吸器系がん・肺がんなどで有意に低い (Ogata et al., 1987)。直腸がんを除外した大腸がんでも、禅僧の頻度は一般日本人男性より、統計的有意差はないが、低い (Ogata et al., 1987)。これらの調査結果は、質素で規則正しい生活や肉食を控えた食事など (Ogata et al., 1987) が延命効果とがん抑制効果をもたらすことを示唆するのであろう。

がんの発生頻度も毎日の生活スタイルの改善でかなり抑制されることがわかった。このことは、がん化の始発は単一細胞におけるがん化変異であるが、変異細胞がその子孫を増大する過程では、周辺の正常細胞が前がん細胞の拡大を抑制する機能を持っていることを示唆する。悪性がんの発生も生活スタイルの改善で自然治癒の可能性が示唆される。

参考文献

- Cairns, J. (1997) *Matters of Life and Death*, Princeton University Press, Princeton, New Jersey, 08540.
- Doll, R. and R. Peto (1981) *The Causes of Cancer*, Oxford University Press, Oxford.
- Kinzler, K.W. and B. Vogelstein (1996) Lessons from hereditary colorectal cancer, *Cell*, 87, 159-170.
- Knudson, A.G. (1993) Antioncogenes and human cancer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 10914-10921.
- Miller, A.B. et al. (1976) Mortality from cancer of the uterus in Canada and its relationship to screening for cancer of the cervix, *Int. J. Cancer*, 17, 602-612.
- 中村祐輔 (1996) 「遺伝子で診断する」PHP新書, PHP研究所, 東京.
- Ogata, M., M. Ikeda and M. Kuratsune (1987) Mortality among Japanese Zen priests, *J. Epidemiol. Community Health*, 38, 161-166.