

喫煙とがん—過去 10 年のあゆみ—

土屋 永寿*

はじめに

喫煙がヒトがんの発生に深く関係していることは、疫学研究及びたばこ煙やタールを用いた動物の発がん実験により、まず肺がんで、その後、腎盂、口腔、上気道（咽頭、喉頭）、食道、膵臓のがんで明らかになり、さらに、腎がん、子宮頸部がん、胃がん等への関与も疑われている。間接喫煙も肺がんの危険率を約2倍高めることが疫学調査で報告され、米国の複数の専門委員会で肺がんの原因になると指摘された。また、たばこ煙中には 4800 種類の化学物質が含まれ、その内、ヒト或は実験動物に発がん性があると IARC により報告されている数は 2000 年の時点で 69 あり、その他に、腫瘍プロモーター或は補発がん作用を有する化学物質もある¹⁾²⁾。このような状況を背景として、最近急速に禁煙が強調されるようになってきている。しかし、20 才以上の男性人口の 40% が喫煙者であることを考えた場合、たばこ煙による発がん機序を科学的に解明し、その知識を発がんの予防や抑制に応用することが重要と考えられる。

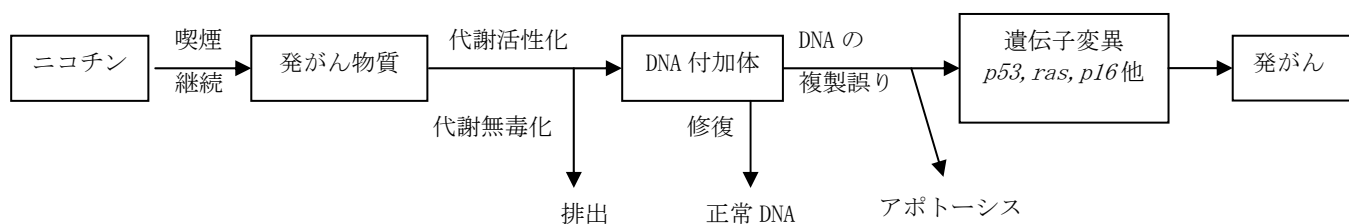
たばこ煙による発がん機序（過程）は肺がんでもっともよく研究されており、単純化した模

式は以下のごとくである（図-1）³⁾。ニコチンの作用によるたばこの継続的喫煙 → たばこ煙は発がん物質、発がんプロモーター、補発がん物質を含有 → 薬物代謝酵素による発がん物質の活性化（一部はその後無毒化される。この代謝活性化と無毒化のバランスはヒトにより異なり、発がん感受性の相違を生じる）→ 活性化された中間代謝産物は DNA と付加体を形成 → 付加体を形成した塩基は DNA の複製が不正確になり、他の塩基に置換される（突然変異）。突然変異ががん遺伝子、がん抑制遺伝子に生じた場合、遺伝子本来の機能が増幅或は抑制されて、細胞はコントロールから逸脱して増殖 → 発がんに至る。

たばこ煙によるこの発がん過程は、他の臓器の発がんにおいても類似したものであり、更に重要なことは、たばこ煙以外の因子による発がんとも共通する部分を持っていることである。従って、たばこ煙の発がん機序を解明し、いずれかの過程をブロックする薬剤を開発できれば、多くのがんの予防や発がんリスクを下げる事が可能になると考えられる。

上記の発がん過程については、解決すべき多くの問題が残っているが、近年の分子生物学の

図-1 たばこ煙による発がん過程

(Hecht SS の図³⁾ を改変)

* 神奈川県立がんセンター臨床研究所所長

発展により分子レベルでの研究が進み、解明されてきた部分も多くある。以下に、過去 10 年間に行われた喫煙科学研究財団助成研究の概要を述べる。

研究課題の分類

「喫煙とがん」に関する研究課題は広範多岐にわたっているため、概要を述べるにあたり、研究課題を研究目的や内容により表のごとくに分類した。

「たばこ煙による発がん機序」には、主に実験動物や培養細胞を用いて行われた研究が含まれ、更に図-1 の発がん過程に沿って、① ニコチン、② 発がん物質、③ 代謝、④ DNA 修復、⑤ 遺伝子変異、に細分した。代謝の項目には、多環芳香族炭化水素受容体 (AhR) 関連の研究が含まれている。

「ヒト腫瘍」には、ヒトから採取された腫瘍組織を検索対象とした研究の大多数が含まれており、更に、① 遺伝子と臨床病理、② 発がん感受性 (多型)、③ 発がん関連遺伝子、④ 診断・その他、に細分した。遺伝子と臨床病理には疫学的研究が含まれ、発がん感受性には代謝酵素の遺伝子多型の研究が含まれている。

「がん予防」はすべて化学予防に関する研究である。

研究課題数

過去 10 年間に助成を受けた研究課題総数は 74 (研究グループ数では 53) で、例年 25 前後の課題が採択されており、この内 7 課題前後が新規課題である。

各分類項目の研究課題数の合計は 79 であった (表-1)。合計が採択課題総数より多くなっているのは、一研究課題の内容が二つ以上の分類項目にわたる場合、それぞれの項目に含めたためである。「たばこ煙による発がん機序」と「ヒト腫瘍」に関する課題が 30 前後と最も多く、次いで「がん予防」が 10 課題、「アスベスト・環境因子」が 5 課題で、その他の課題は少なかった。なお、がん予防の課題には化学予防を第一

表-1 研究課題の分類

研究課題	課題数
1) たばこ煙による発がん機序	31
① ニコチン	6
② 発がん物質	5
③ 代謝	12
④ DNA 修復	1
⑤ 遺伝子変異	7
2) アスベスト・環境因子	5
3) 微生物と発がん	1
4) ヒト腫瘍	27
① 遺伝子と臨床病理	11
② 発がん感受性 (多型)	6
③ 発がん関連遺伝子	6
④ 診断・その他	4
5) 浸潤・転移	2
6) 治療	3
7) がん予防	10
合計	79

の目的としているもののみを含めたが、発がん感受性や代謝の項目に含めた研究課題の中には、最終目的をがん予防としているものもあり、それらを含めると 20 課題前後となる。

がん研究の推移と財団研究の特色

ここ 10 年間のがん研究全体の中で、発がんに関連した著明な進歩として、以下の事項があげられる。

- 1) 培養がん細胞や動物の発がん実験等で極めて多数の発がん、増殖、進展に係る遺伝子が明らかにされたこと。
- 2) 遺伝子発現或はタンパク質発現を網羅的に検索する方法が開発され、がん細胞の解析に応用されたこと⁴⁾⁵⁾。
- 3) ヒトの腫瘍で1)、2) で得られた結果が検証され、発がんや悪性度などに係る遺伝子変異が明らかになったこと。
- 4) これらの遺伝子変異をヒト腫瘍の診断や治療薬の開発に応用する研究が盛んにな

ってきていること。

- 5) single nucleotide polymorphism (SNP) で代表されるような多型解析が進み、ヒトの個性（発がん感受性）に関する研究が発展しつつあること。
- 6) がん予防の重要さが認識されつつあること。

このがん研究全体の動きに一致して、財団の研究でもこの10年間に遺伝子を解析した研究、特にヒトの腫瘍に対する遺伝子解析研究が著しく増加したのが特徴である。この変化を端的に表わすものとして、今年から遺伝子またはタンパク質を網羅的に解析する方法により、ヒトの肺がんやアスベスト肺がんの発がん機序の研究や、口腔がんの悪性度に関する研究が始められている。発がん感受性やがんの化学予防に関する研究は、さきの10年に引き続いて、この10年でも多数認められ、優れた研究がある。両項目に対し財団が極めて早期から助成してきたことは特筆に値する。一方、診断や治療薬の開発研究の課題が少ないのは、今後の考慮すべき問題と思われる。この他、最近、アスベストを使用していた工場の周辺住民に悪性中皮腫の発生が報告されたことから、アスベストに関連したがんが社会的な関心事となっている。財団では早期からアスベストと肺がんに関する研究を助成しており、これも特筆すべきことである。

なお、発がん因子としての物理的、心理的ストレスの研究は、ほとんど認められなくなっている。

分類項目別の研究概要

この10年間の研究で特徴があると思われる研究の概要を以下に記述した。

1) たばこ煙による発がん機序

① ニコチン、及び ② 発がん物質

新たにニコチンに関する研究が登場し、常用作用以外に細胞内シグナル伝達系への影響による細胞の増殖・分化、形態形成への関与や、*CYP1A2*誘導作用を指摘している。また低用量の

発がん物質を用いた発がん閾値の有無や発がん促進状態での発がんリスクの研究がある。

③ 代謝酵素

ベンツピレンによる発がんには AhR-*CYP1A1* の代謝活性化経路が重要であることを明確に証明した研究、免疫組織化学検索による野生型 *p53* の AhR 発現抑制作用の研究がある。がん原物質代謝と代謝酵素 CYP の発現調節の研究についてはトピックスを参照されたい。

④ DNA 修復

DNA 付加体等に関する研究が減少し、酸化ストレスにより生じる DNA 損傷修復の研究が認められるだけとなっている。

⑤ 遺伝子変異

実験動物にアルコールやたばこ煙中の発がん物質を曝露させ、発生したがんのがん遺伝子（サイクリン *D1*、*H-ras*）、がん抑制遺伝子（*p53*）の発現状態や機能を検討した研究、培養細胞を用いて *K-ras* や *p27* 遺伝子機能を解析した研究、及び、浸潤転移と関係する細胞外マトリックス分解酵素（MMP-1）の発現と機能を検討した研究がある。

2) アスベスト・環境因子

近年の肺がん増加はアスベスト曝露では説明できないこと、及び、ヒト肺がん遺伝子の網羅的解析によりアスベスト関連肺がんの特異的な遺伝子変異を発見する研究や、実験動物のアスベストや人工繊維状粉塵による発がんは、DNA の酸化障害による可能性、アスベストと 4-(N-nitrosomethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK) の複合曝露はがん原遺伝子の発現を著明に増加させること、ディーゼル排気粒子に含まれる 3-nitrobenzanthrone (3-NBA) は肺発がん性があり、その発がんリスクは副流煙や動物性脂肪摂取で影響を受けることの研究がある。

3) 微生物と発がん（トピックスを参照）

4) ヒト腫瘍

① 遺伝子と臨床病理

組織像だけから腫瘍の臨床病理学的特徴を論じた研究は激減し、多くは、腫瘍の遺伝子変異や染色体異常を検索し、喫煙、変異頻度や臨床病理学的特徴（組織像、悪性度、予後等）との関連を検討している。対象腫瘍は、子宮がん（頸部、体部）、骨軟部肉腫と脂肪腫、膵がん、肺がん、口腔がんなどである。子宮の頸部がんでは、喫煙が頸部異形成病変の独立した危険因子ではないこと、異形成や腺がんの発生に HPV 感染が関与すること、体部がんでは、HNPCC 家系の婦人を家族性（遺伝性）子宮内膜がん家系と認識する必要があること、骨軟部肉腫と脂肪腫では、極めて多数症例の染色体を解析し、喫煙は腫瘍発生、染色体異常と関係しないこと、口腔がんについては遺伝子発現をマイクロアレイで網羅的に解析している研究がある。

② 発がん感受性（多型）

先の 10 年に引き続き、多くの研究がなされている。主なものは、発がん物質を代謝活性化する各種の CYP 酵素や不活性化（無毒化）する酵素のヒト遺伝子多型と、肺がん、胃がん、肝がん、膀胱がん、頭頸部がん、大腸がん等の危険率との関係を検索したものである。代表的な研究が二編トピックスで取り上げられているので参照されたい。薬物代謝酵素とは別に、中枢神経系に発現され情動や嗜癖などに関与することが示唆されている *DRD2* 遺伝子の *TaqIA* ポリモルフィズムの多型が、日本人の喫煙習慣獲得に関与している可能性を示した研究は注目に値する。

③ 発がん関連遺伝子

腫瘍発生に重要な役割を果す遺伝子を検索しており、沖縄の肺がん発生には第 9 番染色体短腕の欠失が、肺腺がんの発生には *TSC1* 或はその近傍の遺伝子が関係すること、*p53* 変異スペクトラム解析による肺がん、大腸がんの発がん原因の検討（肺がんについてはトピックス参照）、肺腺がんの発生過程で起きるタンパク質発現の変化を二次元電気泳動法により網羅的に解析し、発生機序を解明する研究、及び、ウイルスの肺発がんへの関与の研究がある。

④ 診断・その他

早期診断マーカーと血清診断マーカーを検索した研究、その他に、細胞老化や発がんテロメア長の研究や、喫煙が間接的に T 細胞系の免疫能を抑制するとの研究がある。

5) 浸潤・転移

この課題の研究は先の 10 年においても少ない。CD44 分子の機能解析研究は先の 10 年の研究を進展させたものであり、血液凝固関連因子（血液凝固開始因子と凝固第 VII 因子の複合体）が浸潤・転移に関係する可能性の研究が新たに始まっている。

6) 治療

ヒト肺がん細胞亜株の網羅的解析により、COX-2 の浸潤・転移への関与と分子標的治療薬のターゲットとなる可能性を示唆した研究は極めて先進的な研究である。また、将来一般的な治療法になると予想される重粒子線治療による、I 期非小細胞肺がん患者の予後に関する研究も興味深い。その他、ヒト肺がんモデルマウスの作製とそれを用いた肺がんワクチン、遺伝子治療法の開発研究がある。

7) がん予防（化学予防）

先の 10 年ではたばこ成分中の発がん抑制物質の研究がなされていたが、この 10 年は、がんの化学予防を目的とした優れた研究が行われている。中でも早くから COX-2 阻害剤ががん予防薬となる可能性を指摘した研究、疫学研究による緑茶のヒト肺がん予防効果の証明や、緑茶成分 EGCG とがん予防薬 celecoxib の併用による、がん細胞の増殖抑制効果とその機序の研究、酪酸によるがん予防効果の分子機序の研究は興味深く、その他、食品や生薬中に存在する肺がん発生抑制物質の探索などがある。

文 献

- 1) Hoffmann D, Hoffmann I, El-Bayoumy K. The less harmful cigarette: a controversial issue. A tribute to Ernst L. Wynder. Chem Res Toxicol

2001; 14: 767-90.

- 2) International Agency for Research on Cancer.
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans, Vol. 1-77, 1972-2000.
- 3) Hecht SS. Chapter 29. Tobacco use and cancer, Part B, The causation and prevention of cancer. In *The cancer handbook, vol 1*, M Alison, Ed, Bath Press, London, pp399-412, 2002.
- 4) Garber ME, Troyanskaya OG, Schluens K, Petersen S, Thaesler Z, Pacyna-Gengelbach M, van de Rijn M, Rosen GD, Perou CM, Whyte RI, Altman RB, Brown PO, Botstein D, Petersen I. Diversity of gene expression in adenocarcinoma of the lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 13784-9.
- 5) Yanagisawa K, Shyr Y, Xu BJ, Massion PP, Larsen PH, White BC, Roberts JR, Edgerton M, Gonzalez A, Nadaf S, Moore JH, Caprioli RM, Carbone DP. Proteomic patterns of tumour subsets in non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2003; 362: 433-9.