

喫煙とがん・肺がんの感受性をきめるもの

梶村 春彦*

はじめに

遺伝性の大腸がんにしても、遺伝性乳がんにしても非常に家族性のはっきりした症候群は腺がんである。肺がんには家族集積性が知られているので、それに関係した遺伝的なものを探すとといった課題についてまずすべきことは肺の腺がんの発生に遺伝的要因があることを証明することだと、ずっと思っていた。さらに、多くの遺伝的感受性のつよいがんでは多発するという特徴がある。個体特性としてのがん感受性を検出する系は多発がんである。というわけで、多発がんの遺伝的感受性を念頭に症例対照研究を組んだ。腺がんと扁平上皮がんとべつの病気という視点から、扁平上皮がんが二つできたヒトと、腺がんが二つできたヒトでは比べるべきものが異なるという前提で、年齢と組織型をマッチさせた単発がん二例と比較をし、家族歴と喫煙量を比べてみた。肺がんの家族集積性は若干あったものの、単純に言えば、喫煙量の多い人が、扁平上皮がんが一つではなく二つできるという現象しかみつからなかった。肺がんには遺伝的感受性があるはずだという思いは変わらず、肺がんと慢性閉塞性呼吸器疾患の症例対照研究に参加した。対照群も非常に heavy smoker が多いというのがみそで、遺伝子多型の寄与を検出するにはいい系かもしれなかった。

対照群と smoking dosage をあわせることは、統計手法上は可能だが、できるだけ差は少ない方がよい。この種の対照群を使っているのは、その後も、横田らのグループが群馬県の病院の例を用いたもの（2006）だけであり、つい職場

の若いヒトを対照群にしてしまうという研究はいまだにみうけられる。

話をもどすと、せっかく凝った症例対照でも、我々がねらったリスクに関与しそうな多型との関係がみいだされたのは扁平上皮がんのほうであった。この分野は、Jeffrey Idle 以来、がん原物質の代謝酵素との関連でいくつかの候補が提案されており、環境要因に対応したものこそ、合理的な結果がでやすいということもわかった。日本からの *CYP1A1* や、*CYP2E1* の情報もすぐにはいり、ボスからは追試をするようにいわれた。当然のことながら、人種差はすさまじく、またその意義ももちろんいまでも不明である。ヒトゲノムの解析がいわば縦糸とすれば、さまざまなリスクをもった集団を横にみていくのは非常に魅力的な課題であると思った。幸いにも、このような関心にあつたテーマで助成をいただくことができ、いくつかの試みをしつこく続けた。

集団間の差と遺伝子多型寄与度

疫学者の津金昌一郎博士に、症例対照ならこれからは DNA をとつとかなきゃと言っておいたのだが、彼らガリオデジャネイロで設定した肺がんの症例対照が、帰国後 buffy coat のかたちでのこっていた。その DNA 抽出からはじめた。DNA 抽出キットは少量用のものしかなかったので、buffy coat は適切な保存法ではあつたが、ブラジルの地方病院でのコントロールはなかなか大変で、DNA がうまくとれないのもあつた。ただ、IRB などの制度は当時の日本よりもむしろきちんとしていたように記憶している。結局、検索もしやすく、比較すべきデータも多く、ある程度 controversial な部分もあつた *Cyp1A1*

* 浜松医科大学

Squamous cell carcinoma

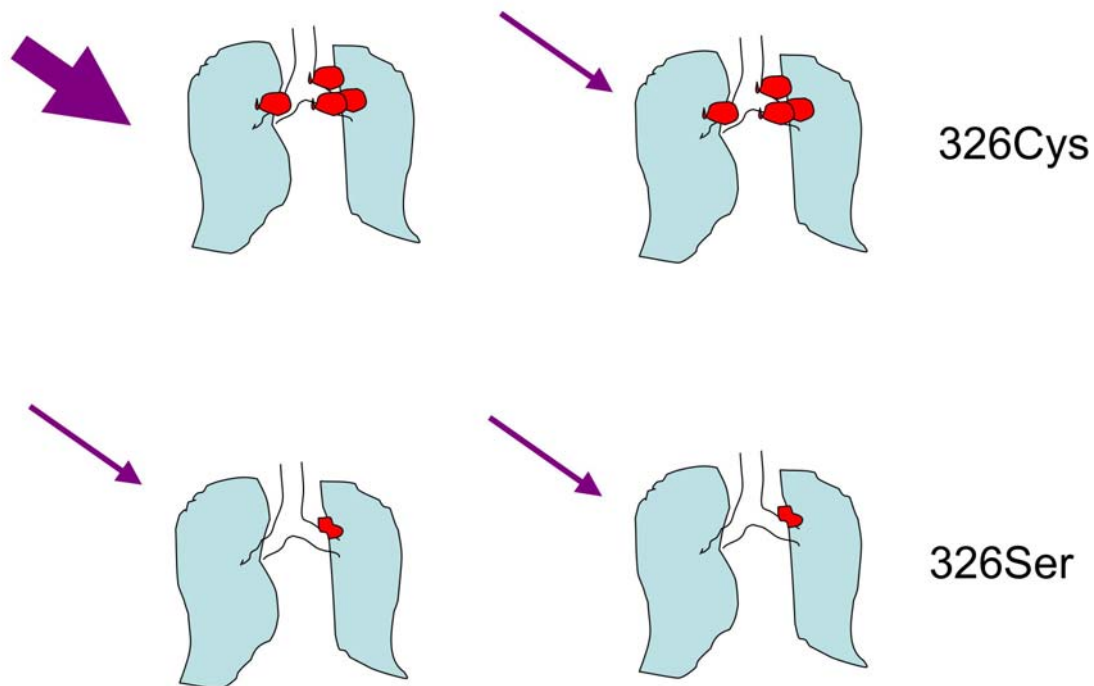


図-1 概念図

(説明) 扁平上皮がんの場合、曝露が大きくなるとリスクがあがるという考え方と、同量でも、修復遺伝子など個体のもつ遺伝子多型によりリスクが修飾されるという考え方がある。

の多型の追試からはじめた。ブラジルの地方病院以上に、浜松の地方大学の現状もかなりひどい状況ではあったが、いくつか興味深いことがあった。人種による多型分布の差を逆手にとって、複数の多型のどちらが効いているのかという議論をした。haplotyping をする software もない時期であり、non-coding の多型の意義付けを実験的にする自信もなかった。したがって promoter であったり、基質結合部位であったり、活性部位のそばであったりということ議論をした¹⁾。リオデジャネイロは非常に喫煙率も高く、肺がんの頻度の高いところである。この多型は北米での有用性はほとんどなく、oncology の教科書では、日本でハイリスクだといわれるという記述がある。同様の研究をやはり沖縄で、症例対照研究をおこなっていた、大野教授のグループの協力を得て確認した。ここでも、この多型のリスクに対する寄与が明らかになった²⁾

のだが、やはり、扁平上皮がんと小細胞がんについてであった。沖縄も以前は肺がんの頻度、とくに扁平上皮がんの多い地域で、そこでの喫煙開始年齢とか、パピローマウイルスの関与とかさまざまなことがいわれていた。

DNA 障害修復酵素とがん感受性

代謝酵素ばかりではと思い、当時教室員を送っていた横田研で扱っていた *OGG1* という repair 遺伝子の多型を評価してみた。リスクは modest で *Cyp1A1* よりも低かったが扁平上皮がんでのみ遺伝的リスクが有意に上昇していた³⁾。この論文は比較的よく引用されるのではあるが、数が少ないと批判されながら、negative data 提示の discussion の“踏み台”にされることも多く、また、あとにでた、ハワイのやや大きめの data が代わりに引用されていることも多い (review にまわってきたときには指摘出来る

が)。この遺伝子のリスクはいずれにせよ、それほど大きなものではないが、head and neck や食道がんなど、扁平上皮がんとしてははっきりしたものに単独で有意になることがある。また、上部消化管のがんのさまざまなリスク、たとえば、緑黄色野菜の摂取、肉の摂取などとの相互作用をみるとこれらによるリスク、あるいは喫煙によるリスクを見かけ上修飾している⁴⁾⁵⁾。

長々と、助成をいただいて行った研究の紹介をさせて頂いたが、遺伝的リスクの指標になるものを探したり、評価したりするとき、喫煙と関連が強いといわれる組織型でしか有意差がでないというのが結論であった。non-small lung cancer というカテゴリーで症例数をやたらにふやして negative data になっていることも多く、筆者個人としては、遺伝子多型の影響が有意な状況というのがかなりはっきり特定できると考えている。腺がんのリスクがあるはずだと思ってきたものには、フラストレーションである。おおざっぱな言い方をすれば喫煙の関与が強いといわれてきたがんは減っているのである。また、この組織型別にことなるリスクも、あきらかに、われわれのといった候補遺伝子の選択の仕方によるもので、つじつまはあう。

肺腺がんのリスク

はじめにのべたように、腺がんは遺伝的感受性が関係があるはずだと思っていたので、肺腺がんに関わる遺伝子をとろうとした。ラットの肺の発生の系で、胎生 12.5 日くらいから、differential display でバンドが見えてくるものがあり、type II alveolar cell に局在する⁶⁾。Na と Pi を輸送するトランスポーターの一種であるので、発がんに関係があるかどうかは不明であったが、奈良の小西教授にご協力をいただき、ニトロソアミン発がんモデルの肺組織で同定してみると結構早期の段階で増えてくる lineage にマーカーとして発現される。一番前に座られていた石川隆俊教授が全部の前がん病変でみえるわけじゃないだろという指摘をいただいたのと、会場におられた菅野晴夫先生

が、atypical adenomatous hyperplasia (AAH) なんかでみたいもんだねと言うコメントをしていただいたのを覚えている。ヒトの検体でずいぶん試みたのだが、cRNA の *in situ* のシグナルがはっきりしなかった。リン酸の輸送に関係して、II型肺胞上皮にあるのだから、surfactant がらみでしょうなどと無責任な discussion をただけで、なにも出来ずにいたら、あるとき大学も留学先も一緒であった萩原埼玉医大教授と会ったとき、“いやあ先生に伝えようと思ったんですがね...” とにこにこ話しかけられた。かれの開発した、homozygous stretch を利用したアルゴリズム（最近の喫煙科学で紹介されている）でひっかかってきたのがこの遺伝子 (*SLC34A2*) で、肺胞微石症という稀な病気の原因だということである。この遺伝子の発現部位からも機能からもわかりやすい結論で、お見事としかいいようがない。

一方、懸案の腺がんのほうであるが、肺腺がんの前がん病変の可能性のある AAH という病変が知られており、CT などを用いて熱心に ground glass opacity の小病変を検出、摘出されることが多くなってきた。病理組織検査では近年非常に目にするが多くなってきた病変である。もちろん、これは発生率が増えているわけではなく、検出率が増加しているためと考えるのが穏当である。単純な頻度は、腺がんの prevalence などとはかけ離れているため、そのなかのどれが腺がん、さらに多彩な像をもった腺がん像になっているのかが今後とも重要な課題だと思われる。われわれは、ここ数年、そういう incidentaloma に近いような小病変の染色体変化を病理パラフィンブロック中で検出する作業を重ねてきた。たしかに 5 mm くらいの肺胞上皮の増殖巣の段階から、とくに細胞のやや大型で腔内にたちあがってきたような細胞で aneuploidy がすでにみられる。だんだん大きくなるにつれ、また、組織学的にも種々の間質反応などを伴うにつれ、検出できる染色体変化の程度は激しくなるのであるが、完全に non-random でなく、進行するにつれ変化の度合

いがつよくなってくる染色体（7番や12番）などもある。この変化の度合いは男性におこった病変により強い。われわれが、消化管などでおこった同様の染色体数の異常の観察でも、一般に男性におこるがんの程度がはなはだしかったので、非常に漠然とした解釈、“喫煙も含め外因も男性のほうがおおいので、がんは男性のほうが多い”ということが成り立っているのかと思った。しかし、この病変の異常は、喫煙とはむしろ逆の関係があり、non-smokerのほうが小病変期の肺胞病変での染色体数の増加は多い⁷⁾。この20年誌の他の項でも触れられるように mutation などの遺伝子変化は喫煙との相互作用が詳細に論じられていて、扁平上皮がん、腺がんを問わず、化学物質による変異ががんの生物学的性格に大きな影響を与えていることは間違いない。薬物治療の適応の違いから非小細胞がんとして、腺がんも扁平上皮がんも一緒にあつかわれることが多く、とくに遺伝子多型の評価の際も組織型を意識している論文が少ない。進行例で、それぞれの分化傾向がはっきりしない、よく調べたら、みんな adenosquamous の性格があるとまでいう病理学者もいるくらいなの

で、多少は無理もないと思うが、極型ともいえる分化のいい肺腺がん、とくに非喫煙者の末梢型のは別個にリスクを探したいと思う。

化学物質を投与したときに細胞内の分子がどのように動くかを見る実験が非常に多く行われ、我々も benzopyrene を投与した際の PAK1 などの動きを追った。receptor kinase の下流分子がどのようにかわるかを、人為的操作で解析していくことは記述的には興味深かったのであるが⁸⁾、ヒトの肺がんでそれらの分子のなにが変わっているかがより重要な問題である。ご存じのように EGFR の増幅あるいは変異とイレッサという分子標的薬の登場で、このようなシグナルトランスダクションの知見がベッドサイドのすぐそばまで来ており、現在、腺がんで種々のゲノム部位の増幅を同定している。これらの分子のなかには、すぐそばに反復多型などがあり、発現に影響しているということまでは知られている。個体の遺伝子多型ががん感受性ばかりか、その個体にできた腫瘍の性質や治療反応性に関係しているかもしれない。

表-1 Chromosomal Numerical Changes in Adenocarcinoma⁷⁾

		Significance*	
male (n = 10)	24%		< 0.01
female (n = 18)	21%		
smoker (n = 7)	18%		< 0.01
non-smoker (n = 21)	23%		
well diff. AdCa > 1 cm (n = 7)	14%		< 0.01
mod diff. AdCa > 1 cm (n = 7)	25%	< 0.01	
poorly diff. AdCa > 1 cm (n = 3)	31%		

*Analyzed by Fisher's exact test, p value

AdCa: adenocarcinoma, diff.: differentiated, mod: moderately

Note: The means and standard deviations in male vs. female; smoker vs. non-smoker are 22.71, 9.99 vs. 20.03, 11.47; 16.57, 7.29 vs. 22.37, 11.52, respectively

The means and standard deviations of well diff., mod. diff., and poorly diff. are 13.57, 4.55; 23.06, 10.05; and 17.54, 12.26, respectively

(説明) 腺がんにみられる早期の染色体異常は非喫煙者のほうにむしろ高く、機序が異なる可能性がある。

喫煙行動と遺伝子多型

喫煙行動と遺伝子多型というのはすこし意外な視点ではあるが、addictionをおこし、危険とわかってもしろいろな習慣からぬげださないでいる状況が、遺伝的素因によるのではないかという考え方は精神科領域でもよく知られていて、遺伝子多型の研究も盛んである。behavior geneticsは話としては非常におもしろく、好奇心のつよいタイプ、おとなしいタイプなどといった性格と脳内の種々のトランスポーター、レセプターおよびそれらの個体差についての議論はかなり深くなされている。pseudoscienceの例として良くあげられる血液型と性格などという話と似たところもあるとは思いますが、neuroscienceや画像技術の進歩で、われわれの最大の関心の対象である人間自体の行動に種々の科学的アプローチがされるのは当然であろう。ニコチン依存と遺伝子多型というテーマでやれるかというお話をいただき、看護学科のかたもまきこんで、浜松近辺の病院で、喫煙行動に対するアンケートを詳細にとりながら続けさせていただいている。

文 献

- 1) Hamada GS, Sugimura H, Suzuki I, Nagura K, Kiyokawa E, Iwase T, Tanaka M, Takahashi T, Watanabe S, Kino I, Tsugane S. The heme-binding region polymorphism of cytochrome P450IA1 (CypIA1), rather than the RsaI polymorphism of IIE1 (CypIIE1), is associated with lung cancer in Rio de Janeiro. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 63-7.
- 2) Sugimura H, Wakai K, Genka K, Nagura K, Igarashi H, Nagayama K, Ohkawa A, Baba S, Morris BJ, Tsugane S, Ohno Y, Gao CM, Li ZY, Takezaki T, Tajima K, Iwamasa T. Association of Ile462Val (Exon 7) polymorphism of cytochrome P450 IA1 with lung cancer in the Asian population: further evidence from a case-control study in Okinawa. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 413-7.
- 3) Sugimura H, Kohno T, Wakai K, Nagura K, Genka K, Igarashi H, Morris BJ, Baba S, Ohno Y, Gao CM, Li ZY, Wang JD, Takezaki T, Tajima K, Varga T, Sawaguchi T, Lum JK, Martinson JJ, Tsugane S, Iwamasa T, Shinmura K, Yokota J. hOGG1 Ser326Cys polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 669-74.
- 4) Gao CM, Takezaki T, Wu JZ, Li ZY, Wang JD, Ding J, Liu Y, Hu X, Xu T, Tajima K, Sugimura H. Interaction between cytochrome P450 2E1 polymorphisms and environmental factors with risk of esophageal and stomach cancers in Chinese. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 29-34.
- 5) Nishimoto IN, Hanaoka T, Sugimura H, Nagura K, Ihara M, Li XJ, Arai T, Hamada GS, Kowalski LP, Tsugane S. Cytochrome P450 2E1 polymorphism in gastric cancer in Brazil: case-control studies of Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 675-80.
- 6) Hashimoto M, Wang DY, Kamo T, Zhu Y, Tsujiuchi T, Konishi Y, Tanaka M, Sugimura H. Isolation and localization of type IIb Na/Pi cotransporter in the developing rat lung. *Am J Pathol* 2000; 157: 21-7.
- 7) Sano T, Kitayama Y, Igarashi H, Suzuki M, Tanioka F, Chida K, Okudela K, Sugimura H. Chromosomal numerical abnormalities in early stage lung adenocarcinoma. *Pathol Int* 2006; 56: 117-25.
- 8) Yoshii S, Tanaka M, Otsuki Y, Fujiyama T, Kataoka H, Arai H, Hanai H, Sugimura H. Involvement of alpha-PAK-interacting exchange factor in the PAK1-c-Jun NH(2)-terminal kinase 1 activation and apoptosis induced by benzo[a]pyrene. *Mol Cell Biol* 2001; 21: 6796-807.