

「がん治療」最新情報

巻頭インタビュー

元国立がんセンター総長

構成●飯塚りえ (Gorozo Machine Ltd.) composition by Rie Izuka

杉村 隆

がんは「予防できる病気」になった

日本人の死亡原因トップのがんだが、しかし、いまや不治の病として恐れる時代は終わったと言えるだろう。発がんのさまざまな原因についても解明が進み、ウイルスなどに対してはワクチンの接種も始まった。がんというものは、どのようにとらえるべきなのか。発がんの原因、先端治療、予防の重要性、新薬の可能性など、がんを取り巻く状況を見てみたい。

そもそも「がん」とは何か

そもそも、がんを短い言葉で簡単に説明することはできません。がんにも脳腫瘍、子宮頸がん、大腸がん、膵臓がん、胃がんなど、いろいろな種類があり、また



杉村 隆(すぎむら・たかし)

1926年東京都生まれ。東京大学医学部医学科卒業。東京大学医学部放射線医学教室助手を経て癌研究会癌研究所助手、所員。アメリカ国立癌研究所、ウェスタン・リザーブ大学留学を経て、62年、国立がんセンター創設と同時に同センター研究所生化学部部長就任。研究所長を経て、84年総長。94年東邦大学学長。胃がんを人工的に発生させることに成功。発がんの生化学的機構、発がん物質の研究で知られる。78年文化勲章、97年日本国際賞、98年勲一等瑞宝章など。

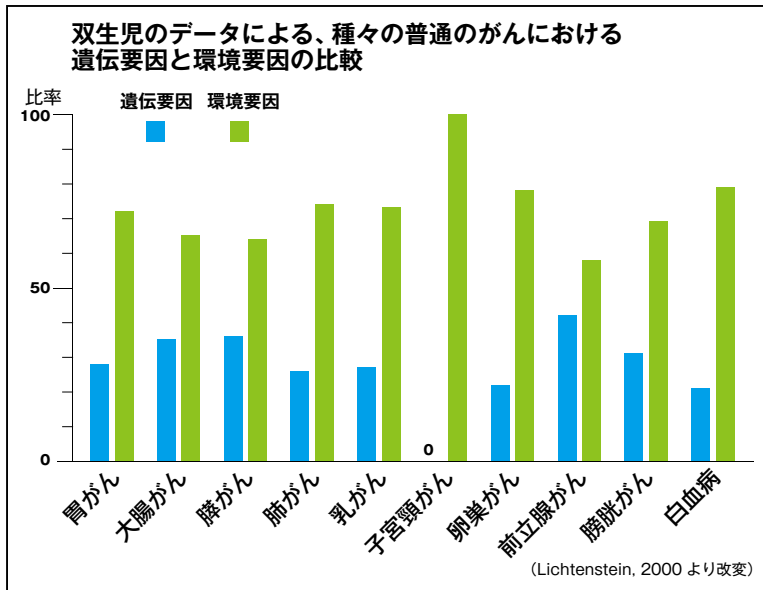
写真●佐藤佳穂

どの臓器にできるかによって、がんの症状も治療法も違って来るからです。肺がんをとってもタバコが原因となる扁平上皮がんや、女性に多く見られる腺がんなど4種類もあります。同じ臓器にできたとしても、それぞれに特有の進み方や病態があり、また治療法にしても薬の効き方も違えば、手術をするかどうかまで、実に多面的なものなのです。

さらに言えば「がんとは何か」というのは、早期発見や診断、治療はもとより、精神的なケア、高額な薬代といった側面もあり、社会全体で考えていかななくてはいけない問題と言えます。

一方、分子生物学的に見ると、原因が徐々に解明され、「がんは予防できる」という考えが主流になってきました。まず、がんは遺伝子の病気です。インフルエンザはウイルスが体内に入り増殖することで、熱が出たり炎症を起こしたりします。コレラは、コレラ菌が腸管の中で増えて毒素を出します。しかしどちらも、そのうちに体内に免疫ができ、異物であるウイルスや細菌をやっつけて治ってしまいます。ところが、がんは、何らかの原因で自分の細胞の中にあるがん遺伝子が活性化し、さらにはがん抑制遺伝子が損傷したときに発症するのです。この点でもインフルエンザなどとは明らかに違います。

ほとんどのがんで、環境要因が遺伝要因を上回っていることがわかる。



まず、がんの遺伝性という点では、例えば小さなお子さんの目や脳にできるがんは遺伝性が多い。一卵性双生児などでは、一方が遺伝性の強いがんにかかれば、もう一方もかかるという可能性が非常に高いのです。ところが、一方が別の家庭の養子になるなど環境が変わると、一方ががんになっても、もう一方はならないということもあり、一筋縄ではいきません。

ウイルス性のがんで昨今、話題になっていると言えば、子宮頸がんのヒトパピローマウイルスがあります。肝臓にはB型・C型肝炎ウイルスもあります。成人T細胞白血病ウイルスというのがありますが、ちなみに、これはわりとクローズしたコミュニティに残っています。

ピロリ菌といった細菌に感染することで起きるがんもありますし、タバコなどの化学物質によるものも、よく知られています。X線や各種の宇宙線といった放射線、アフラトキシンといったカビ毒も発がん性の非常に強い物質です。

このようにがんの発生には、いくつもの違った原因があり、個体差も大きいわけです。

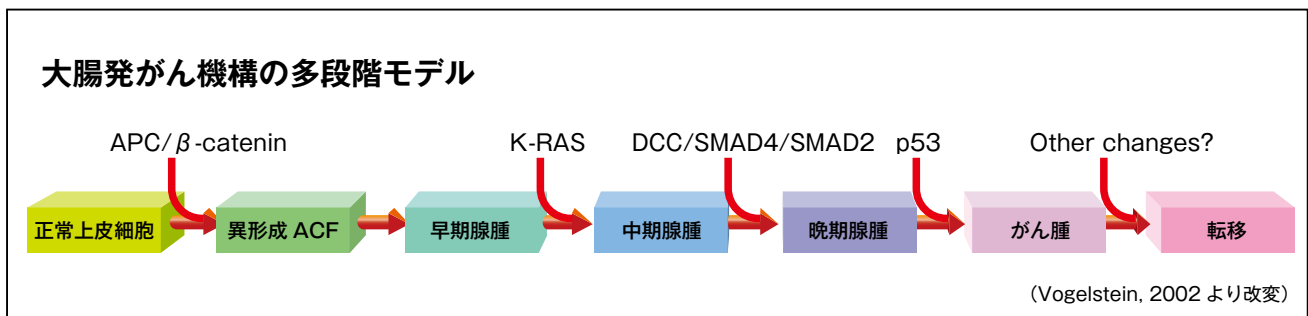
さらに、「遺伝子を超えた」というような意味の「エピジェネティック」な原因ではないかというがんもあります。「エピジェネティック」というのは、皮膚なら皮膚、目なら目というようにしかるべき場所にしかるべき細胞を作るべく、しかるべき遺伝子の発現パターンができるという仕組みです。例えばマウスの場合、生まれた時は1g程度、 10^9 個くらいの細胞があります。受精してから30回くらいの分裂でそのくらいの数になるわけです。そしてそれ程小さなマウスにも、脳や肝臓といった臓器、骨、毛などがきちんとあります。

それらは1個の細胞から分化して同じDNAを持っているにもかかわらず、まったく異なる臓器になります。そうした遺伝子発現の仕組みに何らかの混乱が生じたことで、細胞ががん化するのではないかという研究も進んでいます。

情報を多く集めてみると、人間のがんのうち遺伝要因と思われるものは全体の20%程、そしてウイルスなど原因がはっきりしているものが30%程ですが、あとの環境要因が重要でしょう。

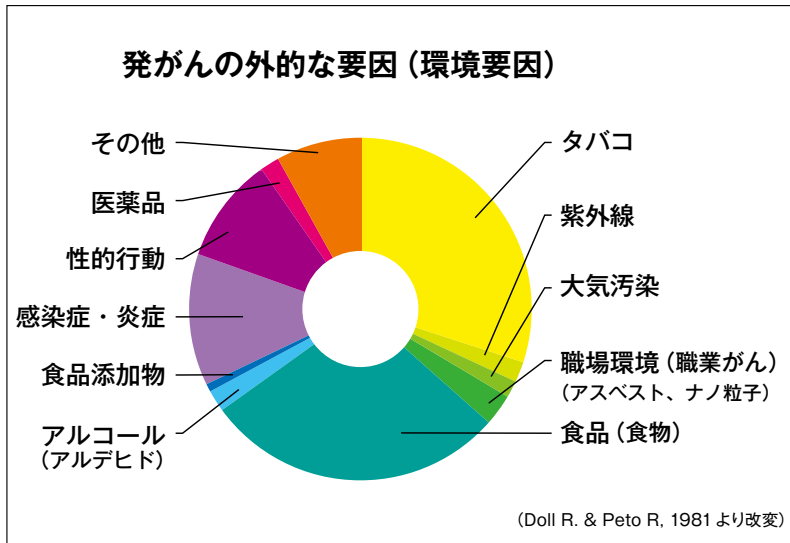
がんの先端治療は有効か

今、一般的に受けられる先端治療というと、陽子線治療や免疫療法などがありますが、一般的に治療は、実際には先端よりもちょっと下がったところが良いように思います。最先端というのは実施例も多くありませんし、鉛筆でもなんでも先端は細くて尖っているところですから、ちょっと心配なのです。ですから、治療に関しては、先端ということにあまりとらわれない



「がん治療」最新情報

環境要因の大半は喫煙と食生活が占める。次いで、ウイルスなどによる感染症。



ほうが良いと思います。今、先端にあるものでも、10年後には先端ではなくなります。内視鏡で胃の手術を行うのも、一昔前なら最先端ですが、現在では広く普及しています。

本当に先端と呼べるものは何かというと、効く薬を探すことです。正直なところ、新しい薬で、例えば3カ月延命できたなどというのは、評価が難しい。確かに先端薬物治療をすれば平均して3カ月程度は延命できます。ですが、その間には副作用もありますし、薬を飲んだり通院したりと、言ってみれば面倒なこともたくさんあるわけです。ですから、そうした状態で3カ月くらい余命が延びてどんな意味があるかということになってしまうのです。とはいえ、3カ月延命できる方法を懸命に探している過程で、完全に治る薬も見つかるものです。ただ、今のペースはちょっと遅い気もしています。「グリベック」(イマチニブ製剤)が、ある白血病の特効薬と分かったのが20年程前です。それ以降、同様にがんの特効薬を探そうと多額の資金と膨大なエネルギーを注いでいますが、依然、期待するものは確立できていません。

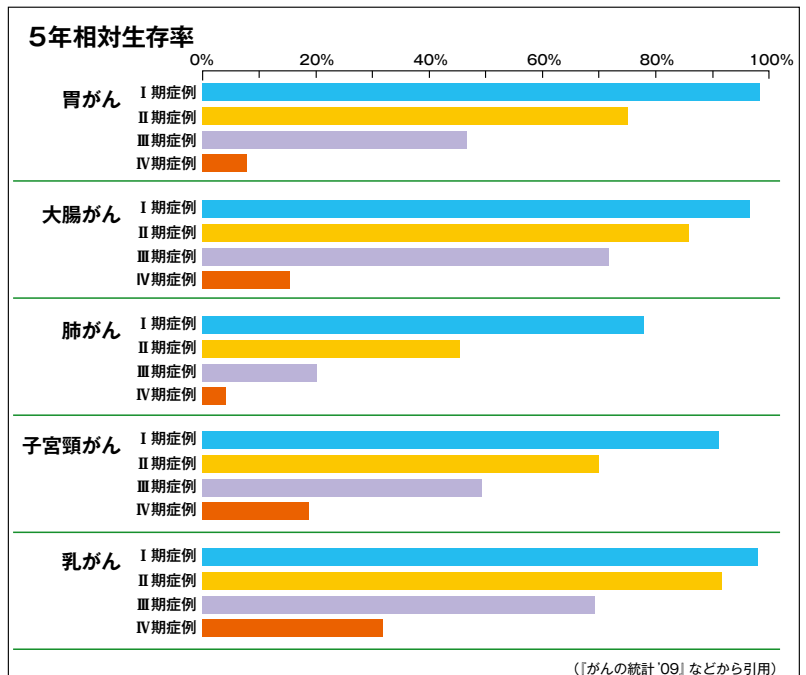
抗がん剤についても進歩していますが、がんの薬が普通の病気の薬と同じレベルのものにまでなるかということ、それは難しいでしょう。先に申し上げたように、がんは遺伝子の変異の組み合わせの病気です。し

かもその組み合わせはさまざまですから、特定のがんに効いたものの別のがんには効かないというのは、がん化にクリティカルな遺伝子変化が、がんにより違うのだから当然といえば当然でしょう。ターゲットセラピーという言葉がありますが、がんにも正常な遺伝子にも同じようにある遺伝子産物を相手にするのは、本当のターゲット療法ではありません。どうしても正常な細胞も破壊されてしまうという問題は残るのではないのでしょうか。

早期の検診で75%は治る

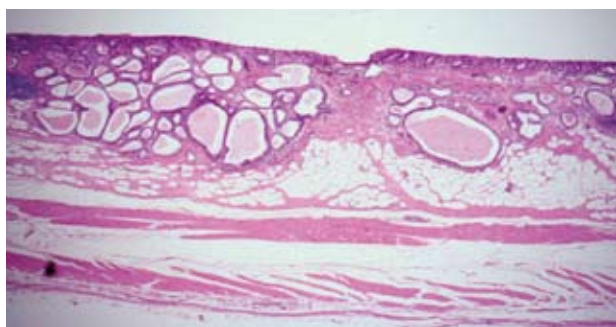
では遺伝子の病気というなら、遺伝子治療はどうか、という話になるでしょう。がんが遺伝子治療できると言われ始めて、30年程経ちますが、現在、遺伝子医療でがんが治った患者さんは、世界に一人もいません。が、将来的には可能性はあると思います。どういう遺伝子に変化してがんになったのかが解明でき、それならこういう遺伝子を組み合わせれば治療できるということですから。ただ気が遠くなるくらい膨大な数の組み合わせがあるということを考えると、あと10年程は待つ必要があるでしょう。

繰り返しになりますが、治療に関して言えば、先端



進行がん 비해、初期のがんは5年生存率が高い。早期発見がいかに重要かが一目瞭然。

ステージIbと診断された早期胃がんの写真(上)。じつは、7年前に胃の全摘手術を受けた杉村隆先生ご自身のものだ。病理組織像(下)では、浸潤が浅いことがわかる。



よりちょっと下がったところで広く認知された治療のほうがいいんじゃないかと、私は思います。

治療も発展してきましたが、がんで一番重要なのは、やはり検診です。私が今、特に関心を持っている点でもあります。検診がもっと簡単になって受けやすくなるべきだと考えているのです。今のように大仰なことをしなくても、採血で済むというのであれば、多くの人が検診を受けるようになります。そうすれば早期発見して簡単に治療することにつながります。例えば採血して、ヒトパピローマウイルスに感染していることが分かれば、その人は非常に子宮頸部がんになりやすい、という診断ができるわけです。腫瘍マーカーなどの研究もかなり進歩してきています。よく知られているのは、前立腺がんの検査でPSAの値が一定以上になったら詳しく検査するというように、がんの早期発見に関しては進歩しています。検診を受けるなり、自分でおかしいと思ったら診察を受けるなりすれば、発見の確率は格段に上がります。ただ、残念なことに、まだ多くの医師が外来で「2年早く来てくれれば治ったかもしれない」と感じているのが現状です。現在、

がんの治癒率は約50%ですが、仮に研究をすべてやめてしまって、たとえ治療法が今のままだとしても、きちんと検診を受けてくれば、がんを早期に発見できて75%までは治るでしょう。つまり、今「治らない」と言われるものの半分が治るということなんです。

しかも、幸いにも研究が進んで、ワクチンでがんを予防することもできるようになりました。ワクチンには、予防や、早期診断に使うもの、治療に使うものいろいろありますが、新しい薬もできてきていますから、残りの25%についても、15%は治るようになるんじゃないかと考えています。ということはつまり、がんの90%は治る病気になると言えるわけです。脳梗塞などと比べても、その治癒率の高さが見て取れると思います。がんは治る病気になったと言えるのです。

「天寿がん」という生き方

ちなみに、私も7年ほど前に胃がんで胃を全摘出していますが、なくてもさほど困りません。時には、何か物足りない感じもありますが(笑)、仕事をしている時には忘れていますし、上手に状況につきあえば普通の人と変わらない生活ができます。

もちろん、現在は治療することのできない手遅れのがんや転移したがんも治せるような時代をつくらなくては、とも思います。がんを完全になくすという研究は、今後もずっと続けられるでしょう。

癌研究所の北川知行名誉所長とともに、「天寿がん」という概念を提唱しました。これには二つの軸があります。一つは、高齢になってからのがんというものは、全体の老衰の中に組み込まれていて、生体ががんとともに衰弱していくというものです。90歳を超える年

肥満、糖尿病における発がんリスク

| | | |
|-------|-------|------------------------|
| 肥満 | 膵臓がん | BMI 30 以上で 2.08 倍 (RR) |
| | 大腸がん | BMI 30 以上で 3.06 倍 (RR) |
| | 肝臓がん | BMI 35 以上で 4.52 倍 (RR) |
| Ⅱ型糖尿病 | 膵臓がん | 2.10 倍 (HR) |
| | 大腸がん | 1.40 倍 (RR) |
| | 肝臓がん | 2.50 倍 (RR) |
| | 乳がん | 1.68 倍 (OR) |
| | 甲状腺がん | 4.06 倍 (OR) |

(RR)：相対危険度、(HR)：ハザード比、(OR)：オッズ比
(各数値は発表された論文より、それぞれ引用)

糖尿病のような生活習慣病でも発がんリスクは高まる。

「がん治療」最新情報

齢でのがんは、後になって解剖すると意外に大きかったり、転移していたりという方もおられるのですが、目立った症状もなく痛みもない。いわゆる天寿を全うしたようなんです。であれば、天寿(将来は120歳)に近づいて発生するがんは、治療することばかりを考えるのではなく、いわゆる共生という形を考えても良いのではないかと、いうものです。二つ目には「天寿がん」になるためには、「非天寿がん」にならないようにすることが大切なわけですから、これは検診とともに、がんにならない予防的ライフスタイルにも結びつくものです。

100歳になっても一生懸命、がんを予防しようと思える人は少ないと思いますが、それで良いと思うのです。それまでは「非天寿がん」にならないために、積極的にメタボにならないようにする、バランスの取れた食事をする、喫煙を控える、職場環境のアスベストを除去する、カビが生えた物や焦げた肉などは食べないようにするなど、がんの発生を予防するためには、できることはいろいろあります。

つまり、現代の私たちは発がん条件に取り囲まれているとも言えるのです。がんを発生させるものが特定の場所にあるのではなく、ありとあらゆるところに存在するわけですから、予防のためには、ライフスタイルを考えていかななくてはなりません。食べ物の摂り方などは、一般的な策として取り組むべきことですし、喫煙を控えるのもそうでしょう。

300年前に貝原益軒が『養生訓』に書いた、酒を飲み過ぎないとか、食べ過ぎないようにとか、適度に運動せよとか、あるいはタバコの害に触れているのですが、結局、人間の健康的な生き方というのは、300年も研究をして導き出した結果とさして変わらないということですね。

モンシロチョウの変態から発想

私共の研究の一つに蝶から発想したピエリシンがあります。偶然に始めた研究です。1997年に日本国際賞というのをいただいたのですが、その際、当時国立がんセンターの客員研究員だった小山恒太郎君が、記念として日本賞だから日の丸を象った蝶画を作ってくれるということになりました。白地はモンシロチョウ

杉村先生が1997年に受賞した日本国際賞を記念して作られた「蝶画」(上)。蝶の変態に注目したピエリシン研究のきっかけとなった。
写真●佐藤佳穂

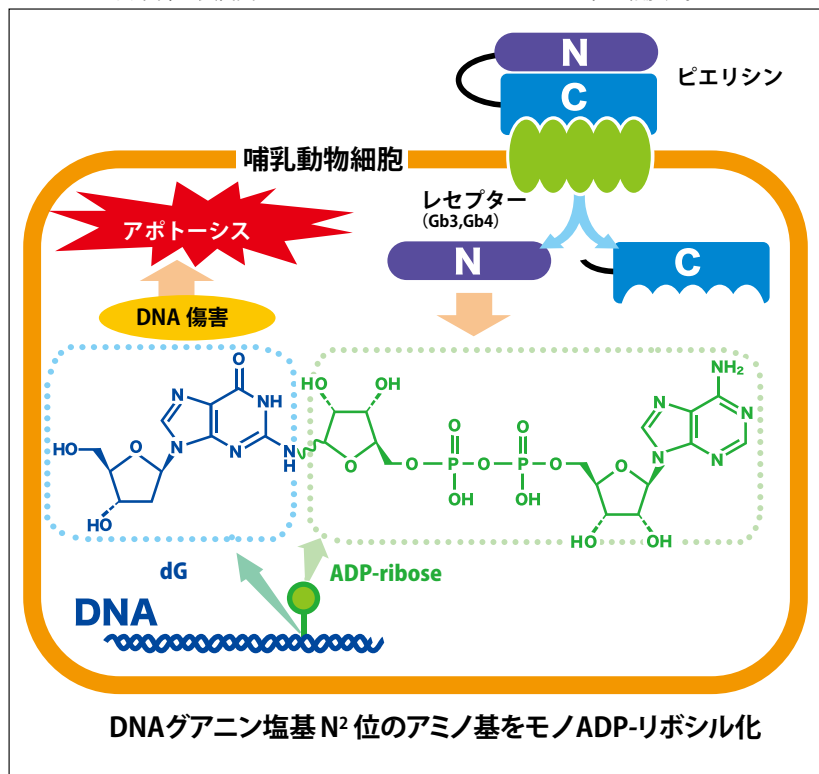


モンシロチョウの幼虫(上)と蛹。

の羽、赤丸は東南アジアに分布しているベニシロチョウです。日本にいないベニシロチョウはボルネオやマレーから輸入するのですが、非常に高価なのです。そのためあまりたくさん買うことができず、日の丸部分が段々小さくなり、それに従って白地の部分も小さくなり、蝶になって国旗になるはずだったモンシロチョウの幼虫が大量に余ってしまいました。私は、無目的に生きものを殺すのはどうしても可哀想に思っ、何か良い方法はないかと考えました。

マウスは1個の細胞から、たった20日間であのような形になります。同じように、蝶の青虫は12時間程で蛹になり、1週間から10日程経つと、徐々に羽を持つ蝶になって出てきます。青虫がたった10日程で蝶になる「変態」というのは非常に面白い学問ですから、研究者もたくさんおられます。でも我々は、がんの研究者ですから「変態するときには細胞が入れ替わるはずだ」と考えました。青虫の状態では重くて飛べないでしょうし、変態のときに、いったん青虫の細胞は死ぬはずだと考えました。予定されて死ぬことをアポトーシスと言いますが、このときにアポトーシスが起るのではないかと想像したのです。この想像に基づいて実験をすることとなりました。すると3、4日が経過した頃、「すごい、すごい」とスタッフが騒いでい

モンシロチョウ由来の蛋白質ピエリシンによるDNAのADP-リボシル化と細胞死。



るのです。青虫1匹から0.1mlほどの体液が採取できるのですが、これを遠心分離し、細菌を除いて、培養した胃がんの細胞に加えると、胃がんの細胞がアポトーシスを起こし始めたのです。しかもこの体液は非常に強力で、10万倍程に希釈してもその効果がありました。大量にいる青虫から精製したところ、有効な蛋白は全蛋白の1%もありました。蛋白というのは不安定なものです。これは非常に安定しており、精製も簡単でした。850個ほどのアミノ酸に相当するDNA配列も分かり、アポトーシスを引き起こす遺伝子が解明されました。私たちは、このペプチドをモンシロチョウの学名にちなんで「ピエリシン」と名付けました。青虫が蛹になり始めた頃に、ピエリシンが最も多くなることも分かってきました。

ピエリシンの毒性は非常に強く、がん細胞だけでなく、残念なことに、ある種の正常細胞も殺してしまっていますが、実験ではマウスにヒトのがん細胞を移植して、微量のピエリシンを注射すると、がん細胞が有為に抑制されるという結果も出ています。がん細胞だけを攻撃するように遺伝子の操作ができれば、新しい制がん剤となる可能性は充分にあると思います。この研究では、ピエリシンがDNAにADP-リボシル化を起こす

ことが分かりました。若林敬二博士は、このピエリシンの研究で、比較腫瘍学賞陸宮賞を受けました。

これからのがん治療

私も47歳のときに、膵臓がんではないかと言われ、翌週手術だとまで言われたことがありました。ところが、後に膵臓がん学会の会長になった当時の主治医が、「確証はない。勘ではあるが、がんではないだろうから、手術を半年間延ばしてはどうか」と言うんです。今でもそうですが、膵臓というのはやっかいな臓器で、早期の発見が難しい上に進行が速い。それで半年も待ってどうするのかと尋ねたところ、「本当に膵臓がんなら半年も経たずに亡くなるはずだ」と言うんです(笑)。ですが、結局半年経っても何

も起こらず、また半年、また半年と診察を繰り返したんです。6カ月毎に定期券を買っているようなものだなと思ったら、焦ったり、怒ったりしても意味がない。それよりも何か新しい真理を見出したり、皆と仲良くやればよいと思えるようになりました。

仮に、細胞の中の10個の遺伝子が変化すると「がん化」としてしましよう。その細胞に例えば、アルファ線を当ててみます。遺伝子はアルファ線に当たって変化するわけですが、変化した遺伝子が、「がん化」の原因となる遺伝子かどうかは、いわゆる運です。多くの場合、何らかの作用を受けて変化するのは「がん化」とは関係ない遺伝子なのです。実際、我々の体というのは、年をとってから調べてみると、変異した細胞が多い。年齢を重ねると、何となく髪が薄くなったり、しわができたりするわけですが、老化というのは、非特異的な遺伝子変化の集積みたいなものです。一方、がんというのはその中でも、キー遺伝子に作用して変化が起こったものというわけで、細胞の変異自体は日常的に起こっていることなんです。

がんをむやみに恐れるのではなく、早期発見ができれば高い確率で治療ができ、発症を予防できる病気だということを、あらためて認識してほしいですね。