

第
6
章

発がんのメカニズム

佐渡 敏彦, 大津山 彰, 島田 義也

1. がんの生物学についての基礎知識

1.1 細胞再生系における細胞更新と細胞の分化

人体を構成している細胞の数は60兆個にも達し、その種類は約250になるといわれている。生体内では、多くの組織や臓器で、毎日莫大な数の細胞が死に、ほぼ同じ数の細胞が新しく生まれ、全体としてほぼ一定の細胞数を維持し、それらの組織、臓器の機能を正常に保っている。この過程は細胞更新あるいは細胞再生 (cell renewal) と呼ばれる。細胞更新の速度は、各々の組織や臓器によって大きく異なり、通常、速やかに更新される細胞 (表皮、角膜、消化器系上皮組織、精巣上皮、造血組織、リンパ組織など)、ゆっくり更新される細胞 (呼吸器上皮、尿細管上皮、肝細胞、膵臓、結合組織細胞、胃の壁細胞、副腎皮質細胞など)、生涯に一部しか更新されない細胞 (平滑筋細胞、脳神経膠細胞、骨芽細胞、副腎髄質細胞、褐色脂肪細胞など)、および生涯更新されない細胞 (神経細胞、心筋細胞、セルトリ細胞など) に大別される¹⁾。

各々の組織には細胞更新のもとになる幹細胞 (stem cell) がある^{2), 3)}。図6.1に細胞再生系の模式図を示す。幹細胞は自己再生産の能力を持つと同時に、それぞれの組織に特徴的な幾種類かの機能細胞に分化する能力を持っている。特定の機能細胞への分化の方向が決定された細胞は、「決定された」幹細胞 (committed stem cell) あるいは始原細胞 (progenitor cell) などと呼ばれる。さらに、それらを包括的に呼ぶ場合には、前駆細胞 (precursor cell) という用語が使われることもある。これらの細胞は、さらに何回か分裂して、最終的には成熟した機能細胞へ分化し、一定の期間、その機能を果たした後、アポトーシスによる死、あるいは上皮組織からの脱落によって細胞の一生を終わる。分化の方向が決定された後、何回か分裂して、成熟した機能細胞に到達するまでの段階にある細胞は包括的に移行細胞 (transit cell) と呼ばれる。一般的には、がん発生のもとになる細胞 (標的細胞) は幹細胞だといわれているが、分化の方向が決定された幹細胞、あるいは初期の移行細胞もがん化の可能性を完全に失っているわけではない。分化形質を発現した腫瘍細胞の例も少なくないからである。その最も典型的な例は、単クローン性抗体の産生に使われるミエローム (多発性骨髄腫) 細胞である。この細胞は抗体 (免疫グロブリン) を産生しつつ終末細胞へと成熟していく途中で腫瘍化したものである。

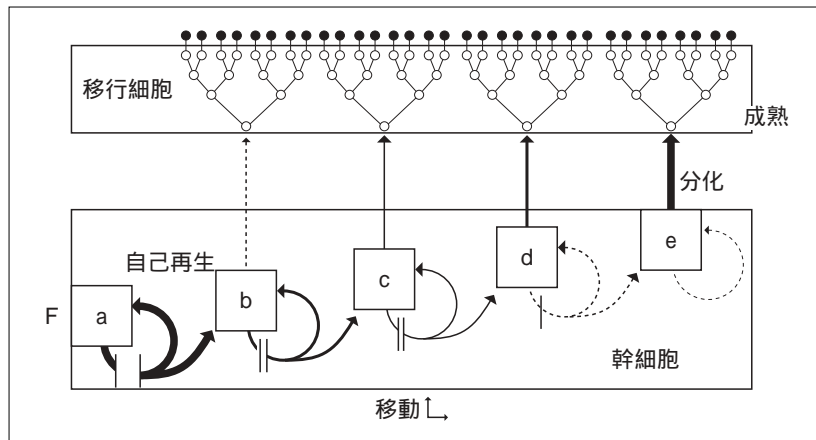


図6.1 細胞再生系模式図 (Potten, 1981, 文献3より引用)

幹細胞には成熟度が異なるいくつかの階層 (a, b, c, ...) がある。そのうち、最も未熟な幹細胞は、それぞれの組織で細胞再生の中心となる特定の場所 (F) に位置している。幹細胞の総数は、個体発生の時期あるいは年齢により、また平常時か組織損傷を受けた後の再生時かによっても異なる。幹細胞は細胞分裂後、一方は分裂前の状態に戻り、他方は次の成熟段階へ移行する。成熟度が増すにつれて、分裂後に分化の方向が決定され、機能細胞へ分化する可能性が高くなる (上向きの矢印の線が太くなるにつれて分化の可能性が高くなる)。分化の方向が決定された後の幹細胞あるいは前駆細胞は、何回かの分裂の後、分裂能力を失い、最終分化細胞として成熟し、一定の期間自らに与えられた役割を果たした後死滅あるいは上皮組織から脱落する。

1.2 組織における実質細胞と間質細胞

生体を構成する多くの臓器は、それぞれの臓器に固有の機能をつかさどる実質とそれを支える間質 (ストローマ) から構成されている。実質を構成するのが実質細胞で、例えば、肝臓では肝細胞、肺では肺上皮細胞などである。間質というのは実質のすき間を埋める結合組織のことで、細胞性および非細胞性の成分よりなり、なかには血管や神経を含んでいる。非細胞性の成分は細胞外基質 (マトリックス) と呼ばれる。間質を構成する細胞は1種類ではなく、包括的に間質細胞あるいはストローマ細胞と呼ばれる。これらの細胞はさまざまな種類のサイトカイン (Box 6.1) を産生して、実質細胞の増殖、分化、死の制御に重要な役割を果たしている。したがって、個体発生の初期の段階から、個体の生長、成熟を経て、老齢に至るまで、あらゆる臓器における実質細胞の増殖、分化および死に間質の果たす役割は大きく、各々の臓器の機能的老化やがんの発生過程に間質が大きく関与しているであろうことは容易に想像できる。

1.3 がんは細胞分化の異常によって生じる

正常な個体発生および組織再生における細胞の増殖、分化の過程は、基本的には、各々の細胞が持っている遺伝子とそれらの細胞を取り巻くストローマ細胞から提供される増殖、分化および死へのシグナルとなる多様な分子との相互作用によって進められる。それらの細胞を取り巻く環境は総

Box 6.1 サイトカイン

サイトカインは種々の細胞から分泌される生理活性を持つ高分子のタンパク性の物質の総称である。当初は、それらの分子が、主に抗原で活性化されたリンパ球やマクロファージ（大型の食細胞：単球，モノサイト）から産生されることから、リンホカイン（リンパ球が産生するもの）あるいはモノカイン（マクロファージあるいはモノサイトが産生するもの）と呼ばれていたが、その後、上皮系細胞，線維芽細胞，神経系細胞など多くの細胞からも同じような物質が産生されることがわかり、サイトカインと総称されるようになった。それらの物質の作用の特性から、インターロイキン（interleukin: IL），コロニー刺激因子（colony stimulating factor: CSF），インターフェロン（interferon: IFN） α ， β ， γ ，ケモカイン（chemokine），トランスフォーミング増殖因子（transforming growth factor: TGF） α ， β ，腫瘍壊死因子（tumor necrosis factor: TNF） α ， β などに分類される。サイトカインは、細胞増殖，発生，分化，細胞の生存および死，機能発現など多彩な細胞応答を制御し，免疫系の制御や炎症反応，組織のホメオスタシス（恒常性）の維持に重要な役割を果たしている。それらのサイトカインに応答する細胞は，それぞれのサイトカインに対する受容体を発現している。

括的に微小環境と呼ばれる。生体を構成するすべての細胞はすべて同じセットの遺伝子を持っているが，個体発生および細胞分化の過程では，原則として，各々の細胞が持っている遺伝子（DNA）の塩基配列は変化することなく，各々の組織や臓器あるいは細胞の分化の過程で特異的に働く一群の遺伝子の選択的な活性化（スイッチON）と不活化（スイッチOFF）が，時間的ならびに場所的にきわめて精巧に制御されたかたちで順序よく起こることによって進行する²⁾。細胞分化の分子細胞生物学的制御の仕組みについては，ここで詳しく触れることはできないので，これからの論議に必要な最小限のことを表6.1にまとめた。

がん細胞は，幹細胞から成熟細胞へと分化していく過程のどこかで，細胞周期の制御がきかなくなったり，細胞増殖能を失う前に分化を停止したり，あるいは細胞死の機構がうまく作動しなくなったりすることによって，細胞の不死化が起こり，無限増殖を続けるようになったものである。したがって，これまで多くの研究者によって，がんは「細胞分化の異常によって起こる疾患」であるとか，あるいは「組織更新過程の奇形」であるといわれてきた⁴⁾。しかし，1970年代以降，そのような分化の異常が発生する場合には，常に幾種類かの遺伝子の変化（突然変異）あるいは遺伝子発現の持続的な抑制（サイレンシング）が起こっていることがわかってきた。例えば，各々の細胞が持っているゲノムの安定性維持あるいは核分裂（染色体の分裂と分離）の制御にかかわっている遺伝子に突然変異あるいは遺伝子発現の抑制が起これば，そのような変異遺伝子を持った細胞では，ゲノムあるいは染色体の安定性が失われ，全ゲノムレベルで遺伝子あるいは染色体の異常が起こりやすくなる。また，細胞の増殖と分化あるいは細胞死の制御にかかわる遺伝子に突然変異あるいは

表 6. 1 生体組織の細胞機能を維持するさまざまな仕組み

1. ゲノム (DNA) の安定性を維持する仕組み

DNA複製エラーの修復 (ミスマッチ修復), DNA損傷の修復 [損傷が大きければ細胞死のプログラムを発動して細胞を破壊させ, 損傷が小さければ修復する. この機能の発現には *p53* (*Trp53*, *TP53*) 遺伝子とこの遺伝子からの指令により細胞周期の停止あるいはアポトーシスの発動にかかわる多くの遺伝子群が関与している] (*p53* 遺伝子はゲノムの守護神と呼ばれる).

2. 細胞の増殖を制御する仕組み

各々の組織, 臓器における細胞の増殖と分化の制御は, 基本的には, 神経内分泌系を介した高次のレベルでの制御と, 各々の組織でストローマ細胞によって産生される多様な種類のサイトカインによるミクロレベルの制御よりなる. ストローマ細胞によるサイトカインの産生と実質細胞がサイトカイン情報を受け取る受容体の発現レベルは常に遺伝子によって制御されている (ホルモンおよびサイトカイン産生とその受容にかかわる多様な種類の遺伝子群).

3. 細胞周期の進行を制御する仕組み

細胞周期 (G_1 , S , G_2 , M) のチェックポイントにおける細胞の品質管理と細胞周期の進行の制御にかかわる遺伝子群 (*Rb* 遺伝子を中心とする *Rb* 経路と呼ばれる細胞周期の制御).

4. 細胞分裂に際して染色体の均等な分離を制御する仕組み

染色体の倍加, 中心体の分裂と2極への分離, 紡錘系伸長, 染色体の紡錘系付着点への結合, 染色体の両極への分離の過程などを制御する遺伝子群.

5. 細胞の分化と死を制御する仕組み

細胞の分化経路の制御, アポトーシス (プログラム死) の制御にかかわる遺伝子群.

6. シグナル (情報) 伝達を制御する仕組み

細胞の増殖, 分化, アポトーシスに必要なさまざまな刺激あるいは情報を受けとり, それらの情報を核内にある特定の遺伝子に伝えるシグナル伝達にかかわる遺伝子群 (図 6. 2).

7. 遺伝子発現 (転写) 制御の仕組み

細胞内外からのさまざまなシグナルに応じて, 特定の遺伝子が, 正確にその機能を発現するための遺伝子転写 (遺伝子発現) の制御にかかわる遺伝子群 (多様な種類の転写因子をコードする遺伝子群).

8. 高次の細胞社会の構築を制御する仕組み

同種細胞間の接着, あるいは隣接細胞間の情報交換のための細胞構造の構築にかかわるさまざまな因子をコードする遺伝子群

遺伝子発現の抑制が起これば, 細胞の増殖や分化が正常に進行しなくなり, 分化を停止したまま不死化して無限増殖を始め, がん細胞発生の原因となる. さらに, 細胞間接着分子など細胞社会の秩序維持にかかわっている遺伝子に突然変異あるいは遺伝子発現の異常が起これば, そのような変異を持った細胞は本来の組織から離脱して, 他の組織へ侵入するなど, がん細胞の悪性化 (転移) の原因となる.

1. 4 がん遺伝子とがん抑制遺伝子

すべての体細胞は両親に由来するそれぞれ1組のゲノム (遺伝子のセット) を持っている. しかし, それぞれの組織や臓器により, また各々の細胞により, 実際に働いている遺伝子は同じではない. つまり, 正常な遺伝子は, 必要なときに, 必要な場所で, 特異的に活性化 (スイッチON) されて, その役割を果たし, その役割が終われば再び休止状態に戻る (スイッチOFF) が, 細胞自身

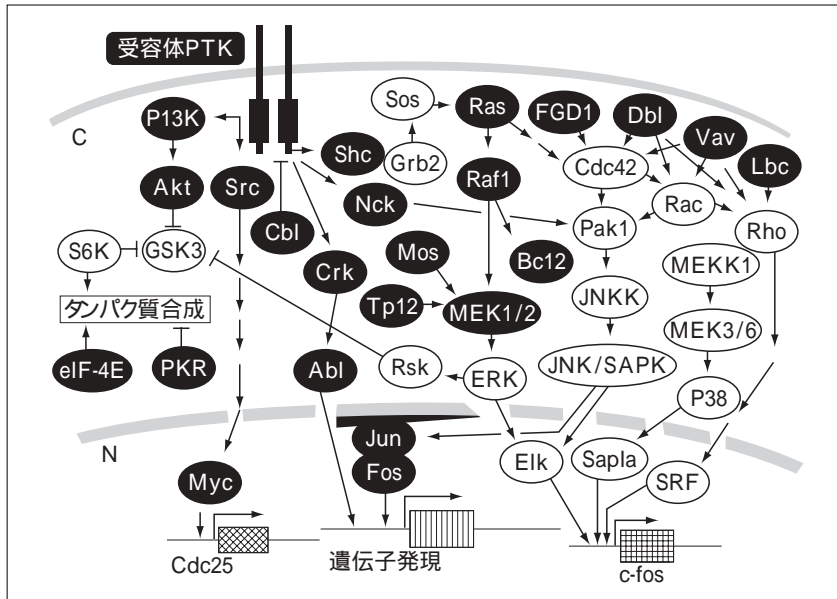


図6.2 がんの発生に関係のある細胞膜から核へのシグナル伝達 (Hunter T, 1997).

黒丸はがん遺伝子、またはがん抑制遺伝子からつくられるタンパク質として細胞のがん化に関与していることが明らかにされたもの。シグナルは矢印の方向に上流から下流に伝達される。

が自らに与えられた役割を終えて死滅する。それらの遺伝子の働きや調節に異常が起こったときにがん細胞が発生する危険性が高まる。がんの発生に関係する遺伝子は、大きくがん遺伝子 (oncogene) とがん (腫瘍) 抑制遺伝子 (tumor suppressor gene) に分けられる。

1.4.1 がん遺伝子

がん遺伝子とは、突然変異などによってその遺伝子産物が常に活性化された状態になり、その結果として、細胞をがん化に向かわせるような働きをする遺伝子群のことをいう。突然変異を起こす前の正常な遺伝子はがん原遺伝子あるいは原型がん遺伝子 (protooncogene) と呼ばれる^{5), 6)}。それらのがん原遺伝子の産物 (タンパク質) は、その機能および構造から、増殖因子、受容体型および非受容体型のチロシンキナーゼ、セリン/スレオニンキナーゼ、GTP結合タンパク質、転写因子などに分類される (表6.2)。それらのタンパク質の多くは生理的には細胞の増殖、分化、死への情報 (シグナル) を伝達する過程に関与する分子であり、それらの分子間での緊密なリン酸化あるいは非リン酸化 (カスケード反応) により、それらの情報を核に伝え、最終的には入力されたシグナルに対応する必要な遺伝子を転写活性化する役割を果たしている^{7), 8)}。この過程はシグナル伝達と呼ばれる。

図6.2は、細胞膜に発現している受容体が細胞外から細胞増殖開始のシグナル (増殖因子) を