

杉村 隆著

発がん物質



中公新書

670



中公新書 670

杉村 隆著
発がん物質

中央公論社刊

杉村 隆 (すぎむら・たかし)

1926年(大正15年)東京に生まれる。1949年東京大学医学部卒業。1950年東京大学医学部助手。1954年財団法人癌研究会癌研究所助手。1962年国立がんセンター研究所生化学部長。1969年高松宮妃癌研究基金学術賞受賞。1970年東京大学医科学研究所教授併任。1974年国立がんセンター研究所所長、武田医学賞受賞。1975年藤原賞受賞。1976年日本学士院賞、恩賜賞受賞。1978年アメリカ環境変異原学会賞受賞、文化勲章受賞。1981年パートナーがん研究学術賞受賞、ジェネラルモーターズがん研究基金モット賞受賞。

発がん物質

中公新書 670

© 1982年

検印廃止

昭和57年11月15日印刷

昭和57年11月25日発行

著 者 杉 村 隆

発行者 高 梨 茂

本文印刷 三晃印刷

表紙印刷 トープロ

製 本 小泉製本

発行所 中央公論社

〒104 東京都中央区京橋 2-8-7

振替東京 2-34

定価 440円

目次

第一章 拡大する発がん物質 3

——発がん物質の一つの定義

正しく理解することが第一歩 膨張する定義 ウサギ

の耳とタール 強力な発がん物質たち 発がん物質の

多様性

第二章 発がん研究の道に踏み込む 17

——中原和郎先生との出会い

インターン時代 がん患者の死 中原和郎先生 癌

研での研究生生活 アメリカに留学する

第三章 ラットに胃がんをつくる 37

——発がん物質の代謝の持つ意味

代謝の働き 前発がん物質から最終発がん物質へ D

NAを異常修飾 代謝的不活性化 直接発がん物質

M N N Gを水に溶かす これは胃がんのようなものだ

第四章 突然変異とがん……………57

——疾風怒濤の時代

AF2事件 変異原性陽性をどう考えるか 百の議論
より一つの新事実 発がん性をどう調べるか 物事の
本質を見通す

第五章 DNAを修飾する発がん物質……………73

——化学物質による発がんの機構

がん細胞の特徴 発がんの二段階 突然変異はどう起
こるか DNAの修復過程 どの遺伝子の変化ががん
になるのか

第六章 魚の焼け焦げに発がん物質を発見……………91

——環境中の変異原物質とがん

エームス法の登場 エームス法の欠陥と改良 発がん
と変異原の二つの輪 発がん実験の困難さ 魚を焼い
た煙が 最強の変異原物質を見つける 植物の中にあ
る発がん物質 体内で生じる発がん物質 環境発がん

物質の三クラス

第七章 発がんプロモーターを追う……………123

——がんを促進する物質

クロトン油の実験 促進作用のある物質 がんをまね
する状態 国産のプロモーターを探す かぶれを起こ
す物質 ハワイの水泳かぶれ 腫瘍遺伝子の増幅

第八章 飛躍するがんウイルスの研究……………145

——化学発がんとうイルス発がんの関係

ラウス肉腫の発見 がんウイルスの遺伝子 逆転写酵
素の発見 ウイルス遺伝子の組み込み 正常細胞にも
ある腫瘍遺伝子 トランスホーミングDNA プロモ
ーター遺伝子の存在

第九章 発がんを抑えるはたらき……………167

——物質の持つ善と悪の二面性

がんを防ぐビタミンC ビタミンEの働き 発がん物

質の解毒 発がんを抑制する変異原物質 注目される

ビタミンA

第十章 日常生活の中の発がん物質 183

——その危険度をどう考えるか

平凡な一日の生活でも 発がん物質とのゲリラ戦 発

がん物質の定量化 化学物質のバランスシート

第十一章 がんにかからないための十二カ条 197

——がんの予防とはなにか

早期診断、早期治療は予防ではない がんの真の予防

がん予防十二カ条

第十二章 がんが克服される日 207

——これからのがん研究

発がん研究の流れ 遺伝子レベルでの解明 発がんの

分子生物学 潜在がんと体内因子 がん研究の希望

発がん物質

第一章 拡大する発がん物質

——発がん物質の一つの定義

正しく理解する
ことが第一歩

発がん物質という言葉は、今や日常生活の中でしばしばつかわれるようになった。「タバコの煙には発がん物質がある」「焦げた食物やワラビの中には発がん物質が含まれている」「汚染した大気や水の中には発がん物質がある」といった話は、毎日のように新聞や雑誌に取り上げられ、テレビやラジオで報道されている。人々の会話の中にも、その人たちが、特に医学、生物学、化学等の専門家でなくても登場する。調理の仕方によっては、日常の食卓に並ぶ料理の中にも発がん物質が含まれているというような話は、茶の間の話題にもされている。

それではいったい、発がん物質とはどういうものなのであろうか。「そんなに至る所に発がん物質があるとしたら、どうしたら人間は発がん物質にふれないで生きていけるのか」「片っ端か

らその発がん物質をなくすようにせよ」「科学者はあれもこれも発がん物質だと言って人々をおどかしている」「発がん物質らしいものが少しでもあれば直ちに市場から追放せよ」といった意見がいろいろ出てくるのも不思議ではない。

すべて物事を正しく解決する第一歩は、物事を正しく理解することである。そういうと簡単だが、科学が十分に発展していないと、正しく理解しようと思っても正しく理解できないこともある。中世にコレラやペストが流行した時に、人々は、この問題を解くためには正しく理解するところが大切だと思ったにちがいない。しかし、顕微鏡もなく、微生物というものすら発見されていなかった当時、正しい理解をして、それにもとづいて正しい対策を生みだすための十分な知識がなかった。だから、天をうらみ世をうらみ、人々をのろうより仕方がなかった。

現在、確かに科学は途方もなく進歩した。科学者の中には、自分は発がん物質について今日の知識で十分国民一般の疑問に答えられる、と思っている人がいるかもしれない。科学は日進月歩である。しかし、日進月歩ということは、まだまだ多くのことが知られていないということと同様に意味してはいないだろうか。今日、遺伝子工学——DNA組み換え実験に必須のものとして普通に使われている、特殊な核酸の塩基配列を切る制限酵素は、一九六七年より前にはその存在すら知られていなかった。それなのに当時すでに、ある科学者は、傲慢にも「分子生物学は終わった」などとうそぶいたりもした。

もちろん、発がん物質についても、わかっていることはたくさんある。しかしまだわからないこともたくさんある。わからないことの中から、わかるように間もなくなるものもあるろうし、なかなかまだまだ時間がかかるものがあるかもしれない。

現在、ある物質に発がん性がある、したがって発がん物質であるということとは、実験動物にその物質を投与して、動物にがんができるかどうかによって定義されている。皮膚に塗ると皮膚がんができる物質、皮下に注射すると皮下組織から肉腫ができる物質、水や餌に混ぜて飲ませたり食べさせると内臓にがんができる物質などがある。空気に混ぜて呼吸させると、気管や肺にがんができる物質もある。

実験動物としては、ラットやマウスなどの齧歯類動物が使われる。ラットやマウスも十分に長期間飼育すると、自然にがんが発生する。したがって、ある物質を、動物にどんな方法にせよ投与して、投与しなかった対照群よりも、がん発生の頻度が高いか、がんが発生するまでの時間が短い時には、その物質を発がん物質と呼んでよいことになっている。これは世界保健機構(WHO)の国際がん研究所における一九七七年の定義である。

膨張する定義

ここで、人間の大部分のがんが、環境中の化学物質によって起こっていることを示唆しているデータについて述べてみよう。がんがどの臓器に多いかということとは国々によって異なっている。たとえば、日本人には胃がんが多いが、アメリカ人には少ない。

アメリカのハワイやカリフォルニアに移民した日本人の場合には胃がんが少なくなってくる。またアメリカ人には大腸がんが多く、日本人には大腸がんが少ない。そしてハワイやカリフォルニアに移民した日本人には大腸がんが多くなる。アフリカの黒人には前立腺がんが少ないが、アメリカの黒人には前立腺がんが多い。

このような例はまだたくさんある。これは、このようながんの発生が、民族の遺伝的な性質によっているのではなく、環境によっていることを示している。ライフスタイル、生活の仕方によっている、と疫学者たちは表現している。ライフスタイルとは、喫煙はもとより、日常どんな食物を食べているか、どんな水を使用し、どんな空気の中で生活しているか、ということである。つまりがんの発生は、これらのものに含まれている化学物質によっているのである。

化学発がん物質が、がんを起こしているのだったら、発がん物質さえわれわれの環境からなくなせば、がんを予防する——がんにかからないようにすること、がんを早く発見して治療することではない——ことができるはずだと人々は考える。学者も考える。そこで、発がん物質とは何か？ 発がん物質とはどこにどのくらいあるのか？ どのくらいそれがあると、どれだけの確率でがんが発生するのか？ 等々、数限りない疑問が出てくる。

しばしば、この物質には発がん性があるという表現が使われる。その物質に発がん性があるということとは、すなわち発がん物質であるとだれも思うだろうし、それは当然のことである。しか

し、発がん性があるということの意味する内容は、きわめて多岐にわたっている。ある物質に発がん性があるということは、その物質を動物に投与すると、投与しない場合よりも多くのがんができた、あるいは同じ数のがんでも早くできたということである。そうしたらその物質を発がん物質とすぐに言うのかは、今日では本当はすこぶる問題である。「発がんする」という言葉の意味が、この言葉がはじめに使われていた当時と変わってきてしまっているからである。

別の表現をすれば、発がんという、思ったより複雑なからくりがだんだんわかるにつれて、また、数多くの物質について数多くの実験が行なわれるにつれて、発がん物質と呼ばれるべきものの実体が膨張拡大してしまい、さらには、発がん物質と非発がん物質の境界がもうろうとしてきてしまったのである。物事が混乱した時には、その事の起こりにさかのぼって考えてみることに大切である。大切というよりは、よい解決を得るためには欠かせないことである。

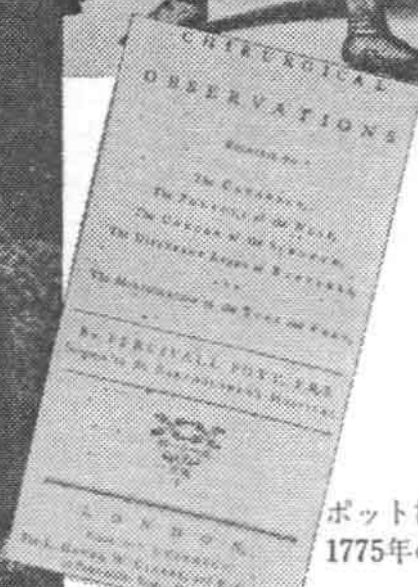
ウサギの耳とタール

ここで、現在の最先端のことをはなれて、しばらく古典的なというか、典型的な発がん物質というものを考えてみよう。イギリスに、パーシヴァル・ポット博士という外科医がいた。十八世紀後半のことである。彼は、イギリスで煙突掃除をする人の陰囊にがんが多くできることに気がついた。陰囊の皮膚のひだの中に、煙突掃除の時のすすがしみ込み、それが原因となってがんができるというふうに考えて、すすによる刺激でがんができるのではないかと報告した。この一七七五年に発表された論文が、発がん物質を指摘した最初の

当時の煙突掃除人



パーシヴァル・ポット



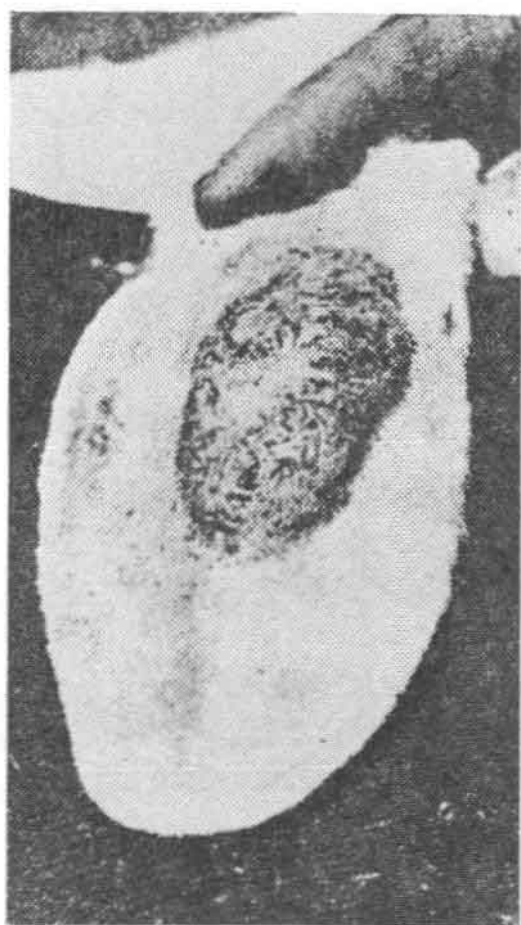
ポット博士の
1775年の論文

ものである。

古くからがんは難病であったから、その後もいろいろな人が、がんの原因について、さまざまな説を出していった。中でも有力な説に刺激説というのがある。この刺激説は、十九世紀のドイツの有名な病理学者である Rudolf Virchow（ルーフ・ウイルヒョー）先生が唱えたものである。

ウイルヒョー先生の教えを受けた、東京大学病理学教室の教授であった山極勝三郎先生は、

ウサギの耳に刺激を与えて何とかがんを起こしてみようとした。ウサギの耳には滅多なことではがんができないからである。山極先生は、ポット博士の指摘した石炭のすすと人間の陰囊の皮膚がんと関連から、ウサギの耳に一年あまりかけて石炭のタールを塗り続けた。そして、半年以



ウサギの耳にできたがん

上たってはじめてがんを発生させた。一九一五年のことである。今なら、いろいろな物質でがんができることが知られているから何でもないが、当時、このように忍耐強く、できるかできないかわからない研究を続けることは、本当に強い意志が必要だったと思われる。これが、世界で初めてがんを実験動物につくった研究成果となった。世界中の人が高く評価している。言いかえると、この研究があってはじめて、この本のタイトルの化学発がん物質の研究が始まったのである。

イギリスのアーネスト・ケナウエイ博士らのグループは、このタールの中より有効成分の分離にとりかかった。この仕事はなかなか成功しなかったが、辛抱づよい広汎な研究により勝利にみちびかれた。タール中の発がん性のある物質に特有な蛍光スペクトルと1・2-ベンツアントラ

センの蛍光上の特性が一致することが突きとめられたのである。これをもとに1・2・5・6-ジベンツアントラセンが合成されて、その発がん性がわかった。これは一九三〇年のことであり、純粹な単一化学物質ががんを起こすことを明らかにした最初の報告となった。続いて一九三三年に、今日有名なベンツ「a」ピレン（以下ベンツピレン

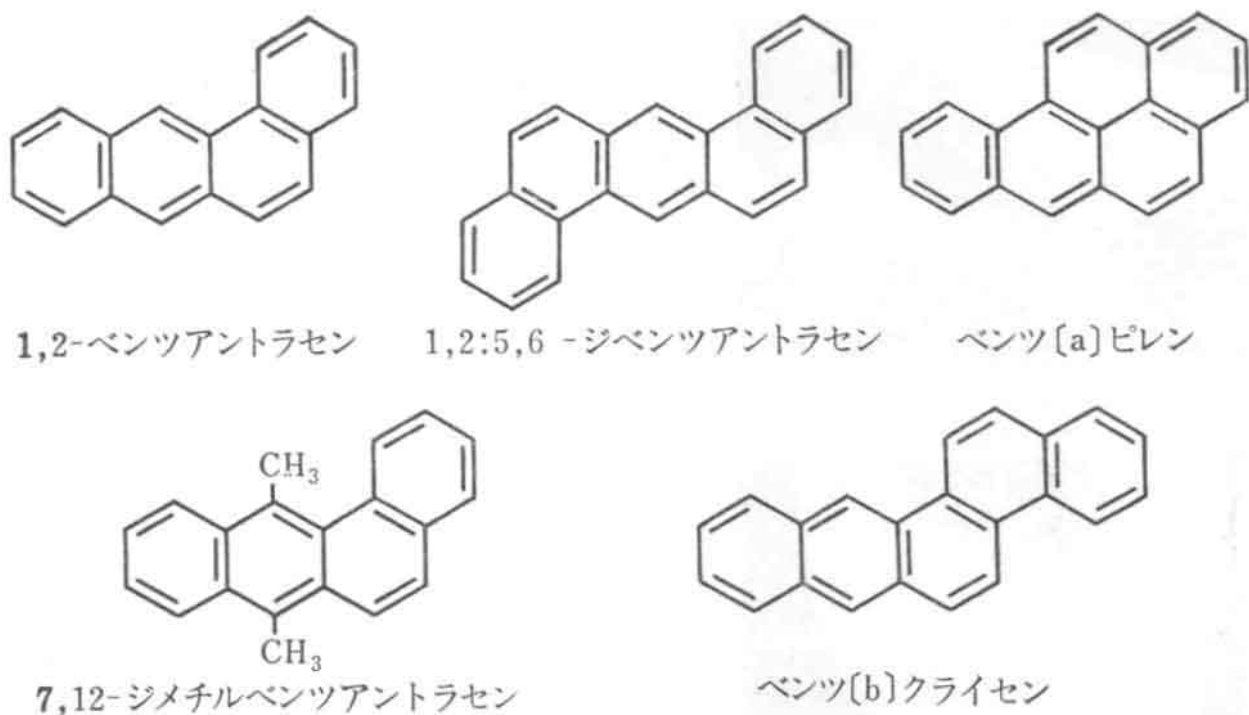


図1 芳香族炭化水素の構造式

と略す)が分離された。この他に、ジメチルベンツアントラセンとかベンゾ「b」クライセンといった芳香族炭化水素が続々と見つけられたのである。

これらの物質を、マウスの皮膚に塗ると皮膚がんが発生する。粗タールの中の成分を分画して、マウスの皮膚に塗って発がん性を見るといふ入念な研究が、発がん物質の分離同定のため行なわれたのである。この芳香族炭化水素は、石炭タールの中はもちろんのこと、石油の中の微量成分としても存在している。石油の燃焼に伴い新しく生成もされる。石油だけでなく一般に物が焦げた時にも生ずる。きわめて微量であるが、食物が焦げて黒くなった部分はもとより、タバコのやに(タール)にも存在している。タバコの煙というのは、エアゾル状になったやにであるので、タバコを吸えばその煙中にはこれらの芳香族炭化水素が存在する。芳香族炭化水素とは、図1のように、炭素と水素からなり、いくつかの環状構造が結合してできている。