

発がんの連盟的首位性 : Genotype, Phenotype, そしてDramatype

樋野, 興夫
順天堂大学医学部病理学

<https://doi.org/10.15017/19253>

出版情報 : 福岡医学雑誌. 96 (1), pp.1-4, 2005-01-25. 福岡医学会
バージョン :
権利関係 :



総 説

発がんの連盟的首位性

—Genotype, Phenotype, そして Dramatype—

順天堂大学医学部病理学

樋 野 興 夫

はじめに：俯瞰的な「がん学」

「がん学」は、総合的に俯瞰的に「がん」について考える学問テーマである。「科学としてのがん学」を学びながら、「がん学に哲学的な考え方を取り入れていく領域がある」との立場に立ち、『がん哲学』が提唱されるゆえんである。そこには、「考え深げな黙想と真摯な魂と輝く目」が要求される。この風貌こそ、現代に求められる「がん学に従事する者の風貌」ではなかろうか。『何かをなす (to do) 前に、何かである (to be) ということをもまず考えよ』ということが大事になってくる。一見「理解不能モード」である「がん」にあって、足下を照らす懐中電灯のごとく、混沌の中に「一筋の光」を「がん学」で示すことができるはずである。

1. 医学、医療の根本とは

「最も剛毅なる者は最も柔和なる者であり、愛ある者は勇敢なる者である」とは、「高き自由の精神」を持って医療に従事する者への普遍的な真理であろう。「他人の苦痛に対する思いやり」は、医学、医療の根本である。昔の命題は今日の命題であり、また、将来の命題でもある。

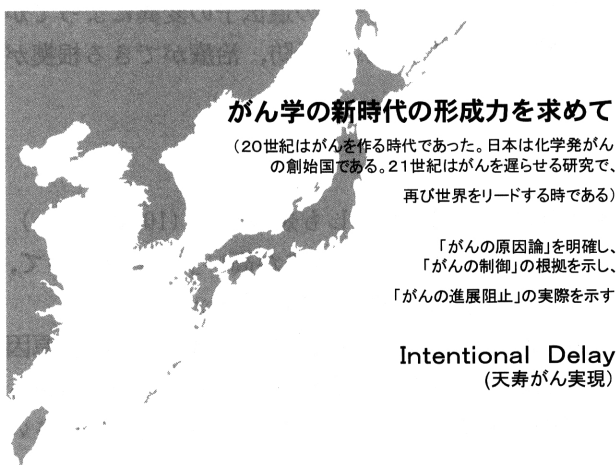
2. 適時診断と的確治療

筆者は、「がんの原因論」を明確にし、「がんの制御」の根拠を示し、「がんの進展阻止」の実際を示すことを研究の基本理念としている。

がんになっても、天寿を全うしたいものである。「天寿がん」とは、天寿を全うするまでの、がんとの「共存」である。残念だが、この地上から、がんそのものは無くならないであろう。人はだれでも、37度の体温で保温されて生きている以上、ある確率でDNAに傷がつく。生きるということが、「がん化への道」でもある。

がん研究の当面の目標は、がんが成長していく過程を故意に遅らせることと考える。つまり、40歳でがんで亡くなる人を、80歳まで生きられるように「がんの発生・成長を遅らせる」ことにある。できれば、天寿を全うして、がんで死ぬ。

がんは一人ひとり、その性質が全部違う。遺伝子の変化でもしかりである。がんは個別的、個性的であって、「良いがん」もあれば、「悪いがん」もある。「良いがん」は治療によく反応して治る



が、「悪いがん」になると、治療に抵抗するようになる。「がん」という「名詞」ではなく、「良い」「悪い」という「形容詞」の世界で物事を見ると、がんでも人でも、見る目に幅が出てくるはずである。

がんの性質は、遺伝性がんであっても、境遇によって（外からいろいろな方法で「適時」に「的確」に介入することによって）変えられる時代になってきた。

3. がん性化境遇

クローン三毛猫が三毛猫でなかったように、周りの環境が変わることによって、現れ方（表現の仕方＝表現型）が変わってしまうものがある。まさに、病気（発がん）は、変えられる、いじれる「表現型（フェノタイプ）」＝「演出型（ドラマタイプ）」である。ここに病気の予防、治療の根拠がある。

がんは、ある日に突然できるのではない。ボタンの掛け違いによって、10年、20年たって大きくなる。大きくなるには、境遇が大切なのである。これを「がん性化境遇」という。つまり、境遇が変われば、同じように遺伝子の異常があっても、がんの発生は大きく違ってくるということである。遺伝子の異常は同様にあるのに、一方はりっばながんになり、一方は何ともない。つまり境遇によって、病気としての症状（表現型）に差が出るということである。「遺伝子に異常がある」とことと、「病気が発症する」とことは違う。

「がん性化境遇」を変えてみると、そこにドラマが始まる（演出型＝ドラマタイプ）。ドラマの脚本は書き換えられる。つまり、病気はコントロールできるということである。がん細胞の環境を変えると、ドラマが始まる。この仕組みの解明が、がんの予防、治療法の開発につながっていくものと考えられる。

4. がんは開いた扇の様である

「がんは開いた扇の様」である。発がんの3ヶ条は、1) It's not automatic. 2) It has a process. 3) It takes time.である。筆者は、がん化の引き金となる遺伝子を「起始遺伝子」と提唱している。「起始」とは字のごとく、「がん化」の始まりの出発点である。いわば、扇の要に例えられよう。「がん化」は、起始遺伝子の「出会い」により、小さく始まって着実に広がっていく。「始まりがあり（起始遺伝子）、中があり（初期病変）、完成（臨床がん）がある」。

遺伝子レベルでの出会いのことを「hit」と呼んでいる。私の恩師クヌドソン博士は、がんの発生は「2 hit で起こり得る」ことを発見（1971年）し、「2 hit セオリー」として世界的に有名になった（2004年の京都賞）。

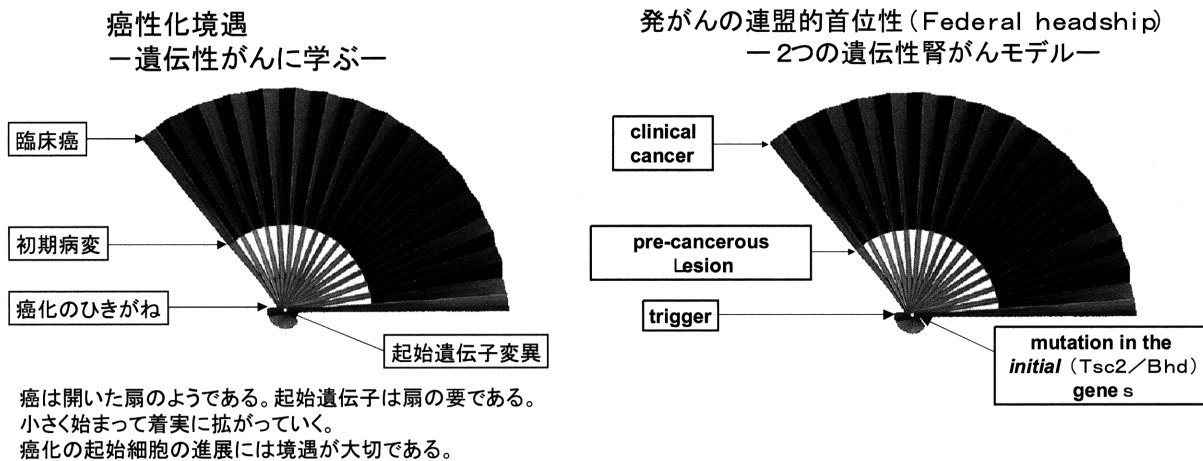
通常、がんの発生には、個人の「遺伝的な体質」と「環境因子」が複雑に絡み合っている。メンデルの優性の法則に従う遺伝性がんであっても、また、たとえ病気の原因となる一つの遺伝子の変異によってがん化が始まっても、がん細胞は時間をかけて成長していく特徴がある。がんの予防、治療ができる根拠がここにある。

5. 個性と病気

自分のゲノムプロジェクト（全遺伝情報解説）が完了すれば、人間、だれしも幾つかの（10個ぐらい）遺伝子変異を保有していることに気付くことであろう。けれども、「病気のリスクが高い」からといって、「実際に病気になっている」わけではない。「遺伝子の異常」と「病気の発症」にはギャップがある。

「原因といわれる作用がどんなに強くても、受入れ態勢がなければ病気は実現しない。多くの場合、原因の方だけが強く前面に押し出されて、同じ比重をもつ受入れ側の方とはかく忘れ勝ちである。癌の対策も目下のところできてしまった癌の治療であるが、究極は予防である。そのときに受入れ側の問題は小さいものではない」（吉田富三）。

多くの病気を引き起こす因子（要因）が複雑に絡み合って遺伝子に働きかけたとしても、必ずしも病気にはならない。なぜなら、がんは、個人の「遺伝的体質」と「環境因子」が複雑に絡み合いつつ発生し、時間をかけて成長するからである。病気を、「変えられる表現型（フェノタイプ）＝演出型（ドラマタイプ）」



として考えたい。それ故に、たとえ、がん化が引き起こされても、制御が可能なのである。

これまでの発がん研究では、臨床がんを起点にして、始まり（起始遺伝子）を推測し、予防、治療を予見しようとする流れが多かった。しかし、ゲノム時代に入った今日、それとは逆に、「起始遺伝子を起点として、多段階発がんの方向性を定め、臨床がんを意味づけ、予防、治療を予告しようとする」ことが、発がん研究の姿であると考えている。

6. 単因子病でありながら、多因子病である

がんの進展は、階段を上るごとくである。どうして次の段階に進んでいくのかは、遺伝子のレベルでまだきちっと解明できていない。階段は、木の階段もあればコンクリートの階段もあり、いろいろな階段がある。

いかに段階を越えて成長していくのか。がんは一つの因子で引き起こされる病気だが、実際のがんには複数の因子（がんは遺伝子発現病でもある）が関与している（単因子病でありながら、多因子病である）。そのために、どこで介入しても、抑制し、進行を遅らせることができる。つまり、起始遺伝子を修正しなくても、途中の進展を抑えることで制御できる特徴がある。外部から意識的にタイムリーに介入することで、がんの進む方向を変え、様々な制御が可能になる。治療とは、外部から意識的に、タイムリーに介入することである。

一見、がんの成長過程は「連続」しているように見えるが、ある特異点を通過するときに、「不連続」が起こっている。つまり、そこを通過する前と後では、質的な変化が起きている。「連続における不連続性」である。

おわりに：—Genotype, Phenotype, そして Dramatype—

がんの研究の目的は、「人のからだに巣食ったがん細胞に介入して、その人の死期を再び未確定の彼方に追いやり、死を忘却させる方法を成就すること」である。また、同時に「人は、最後に“死ぬ”という大切な仕事が残っている」ことも忘れてはならない。

初期の変異が経時的変化とともに分子の相互作用によって、様々に拡大し、将来予測が不可能になる。これは初期のわずかな変異で大きな効果が出ることを意味する。非平衡状態にあり外部と相互作用する開かれた複雑系では、初期状態が同じでも、外部から、意識的に適時に介入すれば、ある特異点で分岐し多様性のある制御が可能になるはずである。

特定の変異を遺伝子型 (genotype) に持つ表現型 (phenotype) に処置を加えると、ドラマが演じられる。病気は、まさに、「変えられる、いじれる表現型 (phenotype)」（dramatype）である。この演出型 (dramatype) 発現のメカニズムの解明は、癌の予防・治療法の開発につながる。

文 献

樋野興夫：「われ 21 世紀の新渡戸とならん」イグレーブ出版 2003.

樋野興夫：「がん哲学—がん細胞から人間社会の病理を見る」to be 出版 2004.

樋野興夫：がん哲学への道—吉田富三に学ぶ。現代に求められる教養を問う（鴨下重彦編）to be 出版 2005.

樋野興夫：なぜ南原繁か？—がん哲学。南原繁と現代（南原繁研究会編）to be 出版 2005.

注：本稿は第 63 回日本癌学会学術総会での教育講演の内容を基に加筆して寄稿いただいたものである。

著者プロフィール

樋野興夫（ひの おきお）

順天堂大学医学部病理学 教授

◆略歴 1979 年 愛媛大学 医学部病理学 助手。1981 年（財）癌研究会癌研究所 病理部 研修研究員。1984 年（財）癌研究会癌研究所 病理部 研究員。1984 年 Albert Einstein College of Medicine 客員研究員。1989 年 Fox Chase Cancer Center 客員研究員。1991 年（財）癌研究会癌研究所 実験病理部 部長。2003 年 順天堂大学 医学部 病理学 教授。

◆賞罰 日本癌学会奨励賞。日本実験動物学会賞。癌研究会学術賞。高松宮妃癌研究基金学術賞。新渡戸・南原賞。

◆学会 日本病理学会 理事。日本癌学会 理事。日本家族性腫瘍学会 会長。日本肝臓学会 評議員。