

なぜ煙草を喫うと肺癌になるのか

中西, 洋一
九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

<https://doi.org/10.15017/7183576>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (1), pp.6-10, 2002-01-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



なぜ煙草を喫うと肺癌になるのか

九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設
中 西 洋 一

1. なぜ肺癌が増えているのか

煙草と人類とのつき合いはわずか500年程度に過ぎないものの、人類の文化や健康に大きな影響を与えてきた。しかし、最近煙草を取り囲む世間の空気は冷たくなるばかりのようである。それというのも、多くの疫学研究から、煙草が肺癌をはじめとした悪性疾患、慢性肺気腫などの呼吸器疾患、虚血性心疾患などの罹患リスクを増大させていること、さらには母子健康や消化器疾患にまで影響を与えていることが明白になってきたからである。とはいえ、日本国民の喫煙率は32.7% (男性52.0%, 女性14.7%) と報告されており(2001年, 日本煙草産業調査), 男性の喫煙率は漸減傾向にはあるもののいまだに英米の2倍, 女性の喫煙率は過去30年間ほとんど変化がないというのが実情で, 我が国においては喫煙にかかわる諸問題は当分解決しそうにない。

本邦における肺癌死亡は, 1998年に胃癌を抜いて第1位になった。1999年の統計では, 52000人が肺癌で死亡している。2015年には年間12万人が肺癌で死亡すると予測されている。この数字はまさに結核全盛期における結核死亡に匹敵するものであり, 肺癌対策は21世紀初頭の国民的課題といえることができる。世界的にみても肺癌の増加傾向は著しく, 年間60~70万人が肺癌で死亡している。そのうちの90%は喫煙が原因であり, 喫煙が肺癌発生における単一のしかも最も重要な原因であることは周知の事実である。

これまでの疫学的調査から肺癌発生は, 煙草の量(1日喫煙本数×喫煙年数=喫煙指数)に比例することが知られている。また, 喫煙開始年齢が早いほど, タール・ニコチン含有量が多いほど発癌のリスクが高く, フィルター付き煙草はリスクを減らすといわれている。ただし, 低タール煙草を選んでももの足りずにたくさん喫ってしまう結果となることが多く, かえって喫煙のリスクが高まることも多い。従来は, 肺癌の中では扁平上皮癌と小細胞癌が喫煙との関係が深く, 腺癌は無関係といわれていたが, 煙草が腺癌も引き起こすことが明らかになっている。

なぜ肺癌が増えているのか? 本邦における肺癌死亡増加の最大の原因の一つは, 高齢者の病気である肺癌が「高齢化」に伴い当然のように増えてきたことであり, もう一つは「いまだ低下しない高喫煙率」である。

2. 肺癌は煙草による化学発癌である

煙草の煙の中には, 4000種類以上の化学物質が含まれており, そのうち200種類は有害物質で, 40種類以上は発癌促進物質である。この中にはDNAに傷をつけて発癌のきっかけとなるinitiatorと, 傷を負った細胞を増殖させるpromoterが含まれている。これらの複数の化学物質が相互に作用して発癌に寄与するものと考えられている。

煙草煙の中に含まれる発癌化学物質の中でも最も強力なものは, ベンツピレンとニトロソアミンである。これらは発癌物質の前駆体の形で存在し, それ自体は強い活性を持たない。これが生体内の酵素により活性のある中間代謝産物へ変化しDNAと結合する。こうして形成されたものを発癌物質-DNAアダクト(あるいは単純にDNAアダクト)と呼ぶ。多くの実験結果から, 生体内におけるアダクト量と腫瘍原性や変異原性が相関することが示されている。すなわち, 発癌物質とDNAとのアダクト形成は化学発癌の初期

Yoichi NAKANISHI

Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

に中心的な役割を果たすと思われる。

肺癌の多くは煙草由来の化学物質がもたらす遺伝子異常によって引き起こされるということからすると、肺癌はヒトにおける典型的な化学発癌モデルであるといえることができる。

3. 肺癌家系は存在するか：分子疫学からの知見

「癌家系」という言葉がある。肺癌の発生には若干ではあるが家族性を示唆させる部分がある。しかし、俗に「癌家系」と呼称する背景には、煙草とは無関係の因子のみならず、喫煙と関連した要素-重喫煙者になりやすい遺伝的素因や、家族内に重喫煙者が存在する環境因子-もまた、広義の「癌家系」の土台となっている。最近、煙草に対する感受性の遺伝的素因の重要性が示唆されている。ベンツピレンはそれ自身のDNA傷害性が少ないが、aryl hydrocarbon hydroxylase (AHH) という酵素によって活性型中間代謝産物のエポキシドになる。このエポキシドがDNAとの間にアダクトを形成する。健常人と比較した場合、肺癌患者では刺激によってAHHがより強く誘導される。また、AHHをコードする遺伝子 *CYP1A1* には遺伝子多型が存在し、遺伝的に酵素活性が高い者と低い者が存在することが知られている。AHHの活性が高い遺伝子タイプ (MspI polymorphism における genotype C ならびに, Ile/Val polymorphism における Val/Val genotype) を有する者ほど喫煙により肺癌になるリスクが高いことがわかった¹⁾。興味深いことに、肺癌患者でこの遺伝子多型と喫煙歴について解析してみると、いわゆる重喫煙者よりも、喫煙本数が比較的少ない者で遺伝子多型の関与が強く出た²⁾。このことは、(この遺伝子に関する限り) 肺癌になりやすい素因を持つ者は少しの喫煙でも肺癌になり得ること、大量に喫煙すれば遺伝的素因の出る幕はない程に有害であることを示している。一方、glutathione-S-transferase μ はエポキシドの解毒に関与する酵素である。この酵素にも遺伝子多型の存在が知られており、この活性が高い場合はAHHとは逆に肺癌になりにくいことが示唆されている³⁾。このように煙草感受性という見地からすると、広義の「肺癌家系」が広く存在することは明らかなようである。しかし、この家系は喫煙さえしなければ肺癌にならずに済む家系でもある。

4. 煙草発癌における missing ring : DNA アダクトの形成と遺伝子異常のはざま

癌は遺伝子異常に由来する疾患である。喫煙、発癌物質、紫外線などによるDNA傷害を原因として刺激特異的な遺伝子異常が生じる。癌の分子生物学的研究の進歩に伴い、癌に共通した、あるいは特定の癌腫に特異的な遺伝子異常が見つかってきた。肺癌においては、各組織型に共通してみられる *p53* 遺伝子異常や、腺癌にみられる *K-ras* 遺伝子変異、小細胞癌にみられる *RB* 遺伝子や *myc* 遺伝子の異常である。

一方、先述のように、発癌物質-DNA アダクトが修復されないなら、傷害を受けたままで遺伝子の複製が行われ、最終的に遺伝子変異へつながるといわれている。では、このアダクト形成と遺伝子異常の間に存在する生物学的事象はどのようなものであろうか？この点は、発癌機序におけるきわめて重要なパートと思われるが、実はほとんど未知の領域でもある。なぜ煙草を喫うと肺癌になるのか？この疑問に十分に答えることは現段階ではまだ難しいといわざるを得ないが、最近になって少しずつ解明されてきた点を以下に述べる。

少し難しい話になる。肺癌は煙草由来の発癌化学物質が気管支上皮に誘発した悪性腫瘍である。そこで、発癌化学物質ベンツピレンを、気道上皮細胞にふりかけてみた。あくまでも肺癌形成には喫煙開始から20~30年。試験管の中で生じることとは時間も異なれば環境も異なることは御承知おきいただきたい。

ベンツピレンは代謝的活性化を受けてエポキシドになりDNA傷害性を発揮する。通常DNAに傷をつけられると細胞は増殖を止めたり死んだりする。しかし、ベンツピレンと接触させると気道上皮細胞は簡単に増殖を止めもしなければ死にもしない。その理由を分子生物学的な手法を用いて解析した。方法論の詳細は割愛するが、わかったことは以下のような一連の生物学的事象が生じるということである⁴⁾。①ベンツピレンはI- κ B という分子を分解する。②その結果、転写因子のNF- κ Bが活性化する。③活性化したNF- κ Bは癌抑制遺伝子(野生型) *p53* の mRNA を発現させる。④ *p53* 蛋白が発現する。⑤これに続いて

p21 mRNA が発現する。⑦その結果, p21 蛋白が発現して細胞周期が止まり DNA 修復が生じるはずだが, 同時にベンツピレンによって誘導されたプロテアソームによって p21 蛋白は分解 (ユビキチン化) されてしまう³⁾。最終的には, DNA 傷害を受けるにもかかわらず, 気道細胞は複製を続ける (図 1)。発癌化学物質は DNA に傷をつけるものの, 簡単には死なせずかつ傷を治させない。これが発癌誘導に重要な機能と考えれば合理的な説明がつく。

5. 前癌病変の検討からわかったこと

癌化のステップはいくつかの形態学的変化とこれに一致した遺伝子異常をたどるということが明らかにされ, 多段階発癌説として大きな注目を集めた。肺癌においても, 形態変化と遺伝子異常の関連性が推測されている。

気道上皮の形態学的変化は, hyperplasia, metaplasia, dysplasia に大別することができる。これらは気管支の前癌病変に相当する。さらに進行すると, carcinoma in situ (CIS) を経て invasive carcinoma へと進む。重喫煙者の経気管支生検標本や剖検肺での検討から, 喫煙者ではその量に応じて気管支上皮に前癌病変 (異形上皮) が形成されることが知られている。これらの病変において遺伝子異常の解析をすることで, 煙草発癌の分子機構が解明できることが期待される。

p53 は多くの癌腫において異常があることが知られた遺伝子であり, 肺癌においてもその 50~60% に p53 の欠失や変異が生じていることが知られている。肺癌では, 喫煙を反映して, ベンツピレンによって生じるといわれる G → T への塩基置換が多い。このような変異パターンは喫煙と関係の乏しい大腸癌で

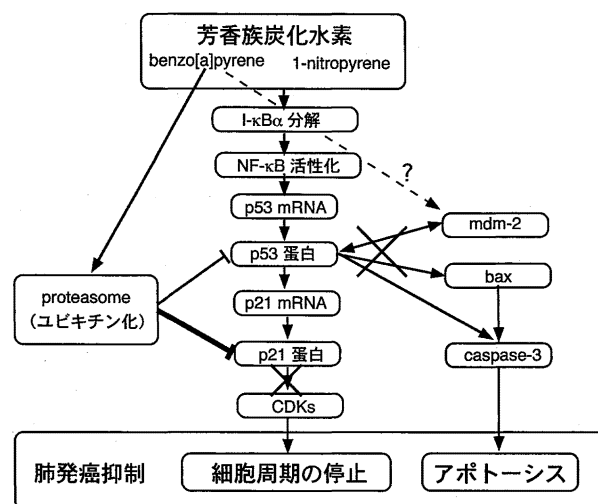


図 1 ベンツピレンがチェックポイント制御分子の発現に与える影響

芳香族炭化水素によって気道上皮細胞に DNA 傷害が生じると, 図に示すように NF- κ B の活性化を介して p53 蛋白の発現が誘導される。これに続いて細胞周期の停止やアポトーシスが生じ, 細胞は癌化から免れる。ところが, 芳香族炭化水素のなかでもベンツピレンのように発癌性が高いものは, プロテアソームの誘導を介して p21 蛋白の分解 (ユビキチン化) をきたす。すると, DNA 傷害を有した細胞の細胞周期は停止せず, 誤ったコピーが複製されることになる。これが, ベンツピレンが発癌を促進する一因であると考えられる。

は稀である。遺伝子変異のパターンから逆に原因物質を推定することの可能性が示唆されており, finger-print of the mutation (変異の指紋) と呼ばれている。

前癌病変 (異形気道上皮) においては野生型 p53 蛋白発現が高頻度にみられるが, p53 遺伝子異常は上皮異形の中ではもっとも進行した段階に位置する "dysplasia" の一部に限られており, 遺伝子変異は肺癌の後期に生じることが示唆される⁵⁾。一方, 癌の発生においては p53 や K-ras でよく知られているような miss sense 変異や nonsense 変異以外に, 染色体の多くの部分の破壊や欠失も重要な異常である。母方と父方由来の染色体のどちらか一方が欠失すると loss of heterozygosity (LOH) がみられる。特定の LOH が肺癌に高頻度に存在することが報告されており, おそらく染色体欠失部位に重要な癌抑制遺伝子が存在しているものと予想されている。前癌病変で LOH について検討してみると, 3p23.1 ならびに 9p22 の LOH は早期に出現し異形度の増加と相関すること, 8p22 や 18q21.1 は中期以降にみられること, 3p14.2 (*FHIT*) の LOH は異型度とは無関係であるが喫煙者に選択的にみられることなど多くの知見が得られてきた (図2)。DNA アダクトと癌の遺伝子異常の間の missing ring を解き明かすために, 気道上皮細胞を使った in vitro の研究と喫煙者由来の前癌病変の分子病理学的研究の両面作戦が功を奏しつつある。

6. 愛煙家の嘆き

以上示したように, 煙草と肺癌の間には, 紛れもない相関が疫学的事実として存在している。ところが, その間を結ぶものについてはようやくスポットライトが当たり始めたところである。このような研究は将来, 肺癌の分子機序の解明と分子標的の開発に寄与するのであろう。しかし, 肺癌の予防・根絶を考えたとき, やはり最善の道は喫煙習慣の廃棄である。

「友人は禁煙したらすぐに死んだ」「祖父は 60 年間毎日 40 本喫っているが病気一つしたことがない」「生涯 1 本も吸わなかった叔母が肺癌で亡くなった」「喫煙に伴う文化を絶やしてはならない」「禁煙後の肥満のリスクが高い」「思考を巡らせるには煙草が一番」云々。愛煙家からの反撃の声は大である。しかし残念なことに, 数理統計学は, 狂牛病を恐れて牛肉を食べない行為や, 事故を恐れて飛行機に乗らない行為と比べ, 肺癌を恐れて煙草を喫わない行為の方が圧倒的有意差をもって生命予後に対して有益であることを証明している。2000 年には国際肺癌学会が「禁煙東京宣言」を出し, 広く世界中の政府, 医学会, 医療機関, 産業界に禁煙の推進を要望した。加えて, 米国精神医学会は煙草依存症は精神疾患として治療を要す疾患とし, WHO も煙草の使用は, アルコール, 麻薬, カフェイン, 覚醒剤, 揮発性溶剤などと並んで, 「精神作用物質による精神及び行動の障害」に分類するにおよび, 愛煙家が正当派として生き残る道はほとん

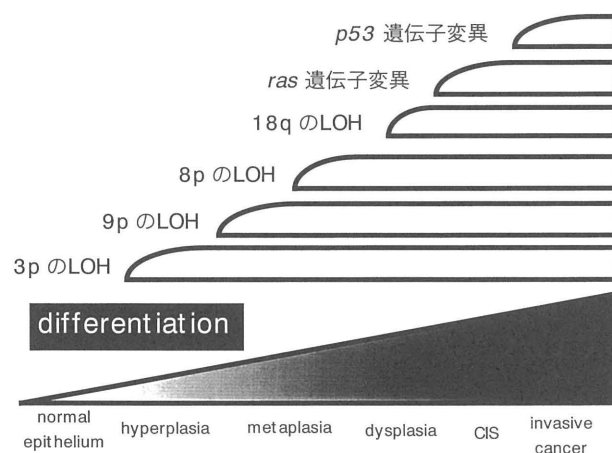


図2 肺の多段階発癌仮説

正常気道上皮は, 癌化の過程でいくつかの病理形態学的変化をきたす。これにともなって種々の遺伝子・染色体異常が蓄積してゆき, 最終的に肺癌がもたらされる。

ど残されていないようである。

ともあれ、「なぜ煙草を喫うと肺癌になるのか」という疑問に対するもう一つの答えは、「止められなくなるから」というものかもしれない。人類が煙草と出会って 500 年。そろそろ別れの時期が訪れようとしているのだろうか。

文 献

- 1) Kiyohara C et al.: The relationship between CYP1A1 (AHH) activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 8: 315-323, 1998.
- 2) Nakachi K et al.: Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 53: 2994-2999, 1993.
- 3) Nakanishi Y et al.: Polycyclic aromatic hydrocarbon carcinogens increase ubiquitination of p21 protein following the stabilization of p53 and the expression of p21. *Am J Respir Cell Mol Biol* 22: 747-754, 2000.
- 4) Pei X-H et al.: Benzo[*a*]pyrene activates the human *p53* gene through induction of NF- κ B activity. *J Biol Chem* 274: 35240-35246, 1999.
- 5) Wakamatsu K et al.: Frequent expression of p53 protein without mutation in the atypical epithelium of human bronchus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21: 209-215, 1999.