

1997 (第13回) 日本国際賞受賞者

1997(13th) Japan Prize Laureate



杉村 隆博士 (日本)

国立がんセンター研究所名誉総長、東邦大学学長
1926年生まれ

Dr. Takashi Sugimura (Japan)

President Emeritus of National Cancer Center and
President of Toho University. Born in 1926.

「医学におけるバイオテクノロジー」分野

授賞対象業績: がんの原因に関する基本概念の確立 (共同受賞)

1957年に変異原物質である4-ニトロキノリン-1-オキシドが発がん物質であることを発見した。1967年には変異原であるN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトロソグアニジンの経口投与によりラットに胃がんを発生させることに成功し、また、多くの発がん物質が変異原物質であることを証明した。その後、日常摂取している加熱食品中に存在するヘテロサイクリックアミンの構造をもつ多くの発がん物質を分離・同定した。さらに博士は多段階発がん過程における遺伝子変化の解析に研究を発展させている。博士は環境中の発がん物質をその変異原性を指標として同定できることを明らかにし、がんはDNAの変化によって発生するという発がんの基本概念の確立に基盤的な貢献をした。

Category of Biotechnology in Medicine

Reasons for Award : Contribution to Establishment of Fundamental Concept on Causes of Cancer <Joint Award>

As early as 1957, Dr. Sugimura discovered the carcinogenicity of a mutagen, 4-nitroquinoline-1-oxide. In 1967, he successfully induced stomach cancer in rats by oral administration of a mutagen, N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. He subsequently established the fact that many carcinogens were mutagens. He successfully isolated and identified many carcinogens with a structure of heterocyclic amine from foods cooked under ordinary conditions. He further developed his studies to analyze multiple step carcinogenesis at molecular levels. He demonstrated that many environmental carcinogens could be identified by their mutagenicity. He has made crucial contributions to the establishment of the fundamental concept on causes of cancer.

がんの原因に関する基本概念の確立

杉村 隆

がんの存在は古くから知られていた。17世紀のオランダの画家レンブラントの妻を描いた作品には、左側の乳がんと思われる部分がある。その後、特定の職業環境に、特定のがんが発生することが認識された。ロンドンの煙突掃除人の陰囊の皮膚がんがWilliam Pott卿により報告された(1775)。アニリン色素産業界者における膀胱がん多発がRehn博士により報告された(1895)。今世紀になり1915年、山極勝三郎先生が兎の耳にコールタールを塗り、世界で初めて扁平上皮がんを作ることに成功した。次いでKennaway博士が、コールタールから世界で初めて純粋な発がん物質として1,2,5,6-ジベンツアントランセンを分離した(1930)。佐々木隆興、吉田富三両先生がオルト-アミノアソトルオールをラットに食べさせて、内臓にがんを作られたのは1932年のことであった。日本の発がん研究には伝統があった。

がん細胞は正常細胞が変換して形成される。がん発生の過程と発生したがん細胞を仔細に研究したBoveri博士(1914)やBauer博士(1928)は、がんの染色体の形態異常、数の増減を観察し、またがんの生物学的性状の観察から、がんは染色体の遺伝子の変異により発生するという仮説を述べた。一方、ヒトのがん発症年齢の解析から、がん発生には数個の出来事があることがArmitage and Doll博士により1954年に報告されている。人の成人T細胞病発生の年齢分析からも、授乳期のウイルス感染後に数個のeventがあって、白血病になることが報告された。動物実験でも、兎の耳のコールタール塗布の実験で、Rous博士は、多段階のプロセスがあることに気がついた(1941)。Berenblum博士はマウスの皮膚がん、ペンツ[a]ピレン塗布後のクロトン塗布油の実験で、イニシエーション・プロモーションの、少なくとも二段階の存在を報告した(1941)。

このような背景から、発がんが遺伝子の変化によることが予期される。私達のグループでは、中原利郎先生との4-ニトロキノリン 1-オキシド(4NQO)が変異原物質であり、またマウスの皮膚に塗布すると

発がんするという実験(1957)から出発し、4NQOの生体内でのDNAとの結合(1967)、4NQOの代謝物4-ヒドロキシアミノキノリン 1-オキシド(4HAQO)によるDNA単鎖切断を発見した(1968)。我々は、さらに変異原物質として広く使われたN-メチル-N'-ニトロ-N-ニトログアニジン(MNNG)をラットに皮下注射して肉腫を発生させた(1966)。さらにMNNGの溶液を飲料水としてラットに投与すると、胃がんが発することを発見し(1967)、変異原性物質とがん原物質の関連を実験的に示した。ラットの系統により胃がん発生率が全く違う(1983)。遺伝形質ががん発生に重要なことを示した。現在この感受性支配をラットゲノムプロジェクトとして追求している。

日本で実際につかわれていた食品防腐剤のニトロフラン誘導体AF-2の変異原性も、近藤宗平博士らにより報告され、なお暫時使用されていたが、やがてがん原物質と分かり使用禁止になった。

一方、典型的な発がん物質である芳香族炭化水素やアゾ色素には、変異原性の存在を証明できなかった。Bruce Ames教授は、PCBで誘導したラットの肝臓のマイクロゾームを含む分画L-ヒステジン要求性のSalmonella菌および発がん物質をincubateすることにより、復帰突然変異を簡単に見ることが出来る「Amesの方法」を発表し、典型的な発がん物質が変異原物質であることを可能にし、世界の研究の効率化に大きく寄与した。典型的な発がん物質は、細胞のチトクロームP450をはじめとする代謝酵素で活性化される。そして、Miller博士夫妻は、活性化された求電子化合物は、求核化合物質としての蛋白質・核酸と反応することを強調した。

4NQO、AF-2は哺乳動物と微生物が共通に持つ酵素で代謝活性化を受ける。MNNGはそれ自身DNAと反応して修飾をすることが出来る。しかしAmes法の利用で、天然および人工合成物質をはじめとして、数多くの代謝活性化を必要とする変異原物質が発見された。その多くは、その後、がん原性物質として同定された。

タバコの煙の中には沢山の発がん原物質がある。私共と共同研究者(長尾、首藤、小菅、松倉、伊東、大垣、高山、西村、葛西、Weisburger博士他多数)は、魚を焼くときに生じる煙を集めると変異原があることを発見し(1977)、ついで通常調理した魚肉、牛肉等に連続した変異原物質が生じることを明らかにし(1977)、それらは、いずれもヘテロサイクリックアミン(HCAs)化合物であり、マウス、ラットに対して発がん性を有することを明らかにした(1981-1989)。人間の通常の食餌中に存在し、人間のDNAに付加体が認められ、尿中にも含まれている。米国のFelton博士が見つけたHCAsの一種PhIPはもともと含量が多い。私共と共同研究者との実験では、ラットに乳がん、大腸がん、前立腺がんを誘発する(1991、1996)。今日、人間に増加しつつあるがんである。スウェーデンのJägerstad博士は、筋肉中のクレアチニン、アミノ酸、および糖が前駆体であると証明した。HCAsはチトクロームP450 1A2でヒドロキシアミノ体となり、更にアセチル化等を受けて活性型となる。DNAのグアニン塩基と主に結合する。

人間はHCAsだけに暴露されているのではなく、Ames博士が主張されるような活性酸素をはじめ、DNAに損傷を与える多数の物質に暴露されている。慢性炎症は、活性酸素、一酸化窒素産生の促進に加えて、炎症組織損傷に伴う細胞分裂そのものが、遺伝子複製のあやまりの機会を与える。ヒューマンパピローマウイルスによる子宮頸部びらん、B型およびC型肝炎ウイルスによる慢性肝炎は、発がんに関連する。

がん細胞の特定遺伝子に変異があることは、多くの先人により、がんウイルスの研究から、また人のがんからのDNAによるNIH 3T3細胞のtransformationの実験に成功した多くの科学者らの研究により明らかにされた。がん関連遺伝子が多く同定されてきた。更に遺伝的ながん家系の解析から、がん関連遺伝子での関与が示唆され、優れた先達の努力により大腸がんにおけるAPCをはじめとして、乳

がんにおけるBRCA1、BRCA2のような新しいがん遺伝子が検出されてきた。私共は協同研究者と共に比較的早く、一つの膵がんにも多数の発がん関連遺伝子の変化が存在すること(1986)、ついで肺小細胞がん等に多数の遺伝子異常があることを明らかにした(1987)。その後で、また正常肝細胞がん化する過程で、クローナルに増殖しながら、遺伝子変化を蓄積してゆくことも見出した。HCAsで作られたラットの大腸がんにも、人間と同じようなtruncationの多いAPC変異があり、microsatellite mutationも見られる。

がんがDNAの変化であるという概念に基づいて、早期がん、がんのDNA分子診断、がん患者の予後決定、がん遺伝子治療、遺伝性がん家系に属する人のコンサルテーション、発がん抑制、多重がん予防が急速に、確固たるものとして急速に発展しつつある。

1997 (第13回) 日本国際賞受賞者

1997(13th) Japan Prize Laureate



ブルース・N・エームス博士 (アメリカ合衆国)

カリフォルニア大学バークレイ校生化学・分子生物学部教授
1928年生まれ

Dr. Bruce N. Ames (U.S.A.)

Professor of Biochemistry and Molecular Biology,
University of California, Berkeley. Born in 1928.

「医学におけるバイオテクノロジー」分野

授賞対象業績: がんの原因に関する基本概念の確立 (共同受賞)

1971年にサルモネラ菌を用いた試験管内での効率的な変異原物質の検出法を作製した。この方法を用いて、多くの発がん物質が変異原物質であることを明らかにした。このエームス博士が開発した「エームス試験」は世界中の研究機関、企業や環境規制を行う機関で環境中の発がん物質・変異原物質の検索の基本技術となっている。また、この方法は発がん物質・変異原物質の代謝の研究にも広く使用されている。博士は内因性活性酵素の発がんにおける役割の解明や老化の機構解明に研究を進展させている。博士は化学物質の持つ発がん性と変異原性の関係を明らかにし、がんはDNAの変化によって発生するという発がんの基本概念的な確立に基盤的な貢献をした。

Category of Biotechnology in Medicine

Reasons for Award : Contribution to Establishment of Fundamental Concept on Causes of Cancer <Joint Award>

Dr. Ames first established an efficient *in vitro* assay for mutagens using *Salmonella* in 1971. This "Ames test" has been used widely in research institutes, industries and regulatory agencies around the world for screening for environmental carcinogens and mutagens. This test has also been used to study metabolisms of carcinogens and mutagens. He established the fact that many carcinogens were mutagens. He made further contributions to the understanding of endogenous oxygen-radicals in carcinogenesis and to the understanding of the mechanisms involved in aging. He demonstrated the close relationship between mutagenicity and carcinogenicity. He has made crucial contributions to the establishment of the fundamental concept on causes of cancer.

栄養とがん、及び老化による変性疾患

ブルース・N・エームス

老化という現象の大部分はミトコンドリアの正常代謝過程の産物である酸化物質の作用であると考えられる。老化に伴う変性疾患であるがん、心血管病変、白内障、脳機能異常などの発生には酸化物質が関与していることが、ますます確実視されてきている。一方、食品中に含まれる抗酸化物質は主として果物と野菜に由来する。米国民の内、最も果物と野菜の摂取の少ない25%に属する人々(推奨摂取量は1日当たり5皿である)のがん死亡率は、ほとんどのがんについて、最も多く果物と野菜を摂取している国民25%の2倍にも登る。抗酸化物質の摂取不足は放射線被曝と同程度のDNA傷害を引き起こすのである。

多くの微量栄養素がDNA傷害に対して防衛的に作用する。例えば、葉酸欠乏症は低所得層の老人・成人(主としてアフリカ系米国人)の半数近くに見られる、最も頻度の高いビタミン欠乏症の一つであるが、染色体断裂、がん、心疾患、胎生期の神経管発生異常、成人の認知能力異常を伴うことが知られている。葉酸欠乏症はヒトDNAに大量のウラシル塩基を導入し(細胞当たり4百万分子)、それが染色体断裂を引き起こす。DNA中のウラシル残基の増加及びそれによる染色体断裂は葉酸を投与することで修正することが可能である。この事実は果物と野菜の摂取がヒト発がんや認知機能異常を予防し、健康な生活を送るためにいかに重要なかを物語っている。

ビタミンC摂取の少ない男性の精液中のビタミンC含量は低く、その精子DNAは酸化による傷害をより高頻度に受けている。男性喫煙者においてはさらにこの危険性が高い。紙巻きタバコの煙は極めて酸化物質が豊富で、体内の抗酸化物質を枯渇させるからである。従って喫煙者は非喫煙者に比べて2-3倍の量のビタミンCを摂取しないと同等の血清ビタミンC値が維持できないにもかかわらず、一般に喫煙者の食餌は非喫煙者のそれに比べて栄養学的に劣ることが多い。実際、男性喫煙者の子供には先天異常や小児がんの発生が有意に高い可能性がある。

がんの2大要因は喫煙(がんの3分の1、心疾患の4分の1は喫煙による)と不適切な食餌(脂肪とカロリーの過剰、果物・野菜・繊維・微量栄養素の不足)である。がんの他の主要要因としては慢性感染とそれに連なる慢性炎症がある(B型及びC型肝炎ウイルス、ヘリコバクター・ピロリ、住血吸虫感染など)。細胞増殖を刺激し、かつ変異原物質である強力な酸化物質を産生する慢性炎症は世界的に見て、がんの主要な原因であると言える。γ-トコフェロールは食餌に含まれるビタミンEの主な前駆物質であるが、炎症や喫煙により産生されるNO_xやその他の変異原物質を捕獲し、これらから生体を防御する作用を持つので、ビタミン剤として市販されているα-トコフェロールの効果を補填するものである。一方、過去における発がん物質への職業的暴露は、現在のがんの約2%を説明すると考えられる。その大半は喫煙者がアスベストに暴露された場合で、他の化学物質による産業汚染はがんの1%以下を占めるといのが私の試算である。米国の年齢訂正死亡率を、喫煙によるがんを除く総てのがんについて総計すると1950年以来15%の減少を見せている。一方、国民の平均寿命は毎年延びている。

遺伝子の変異を生ずるには2つの要因が必須である。DNA傷害と、それを変異として固定する細胞分裂である。DNA傷害また細胞増殖を刺激する要因は遺伝子変異を増加させ、その結果発がんを促進する。細胞増殖を刺激するホルモンもがんの発生頻度を増加させうる。例えば乳がんにおける女性ホルモンや前立腺がんにおける男性ホルモンなどである。ホルモンは約20%のヒトがんにおいて危険因子となっていると考えられる。

動物を用いた発がん試験は通常最大許容量(MTD)の発がん物質を用いて行われる。その結果発がん性ありと判定された物質は少量でもヒト発がんに関係していると解釈されているが、これは必ずしも正しくない。動物発がん試験は主として化学合成物質や産業汚染物質に対して行われるが、天然に存在する化学物質を調べると、その半

数はMTDにおいてはラットなど齧歯類を用いた試験では発がん物質であるという結果になってしまう。このような動物発がん試験における高い陽性率の解釈としては、大量の物質を用いた発がん試験は主として細胞毒性によりひきおこされた修復機構としての細胞増殖刺激を見ているのに過ぎない、という議論がある。すなわち、発がん性は大量の物質を用いた場合に見られるのであり、少量では認められないと考えられる。

いずれにしろ、我々が食餌として摂取する化学物質の99.9%もしくはそれ以上は天然由来のものである。例えば、我々が経口で摂取する「殺虫剤」の99.99%は植物中の天然化合物で、植物が昆虫やその他の襲撃者を撃退するために持っている物質である。これらの天然殺虫化学物質を大量に動物に投与して調べると、その半数以上が発がん性陽性と出る。我々の食餌中にはおよそ1万種類もの天然の殺虫化学物質が含まれており、そのほとんどが化学合成された殺虫剤よりもはるかに高い濃度で存在している。調理も無数の化学物質を生成する。一杯のコーヒーには1000種以上の化合物が存在することが知られている。その内26種のみが動物発がん試験で調べられているが、すでにその半数以上が動物に対する発がん物質であるという結果になっている。なおかつ、未だ1000種近い化合物が試験を待っている。1年間に我々が摂取する潜在的に発がん性のある殺虫化学物質の量は、一杯のコーヒーに含まれる動物に対する発がん物質よりも少ないのである。

我々が動物発がん試験で陽性に出た膨大な種類の天然化学物質を食品として問題なく摂取することが出来るのは、生体が多くの普遍的防御機構を備えていて、あらゆる化学物質に対して極めて良く護られているからに他ならない。例えばDNA修復酵素やグルタチオン・トランスフェラーゼなど、変異原物質に代表される反応性に富む化合物から生体を護る酵素群は全て、誘導される酵素である(すなわち、必要とされるとより大量に産生される)。これらの酵素は天然の化合物にも、合成された化合物にも同

様の効果を示す。すなわち生体は少量の変異原物質・発がん物質に対しては極めて有効に防御されているのである。合成された化学物質と天然の物質の間に、発がん性において一般的な違いはありえず、また実際にそのような差異は認められていない。同じ事が、発がん性ほど良く調べられていないが、変異原性、催奇形性、急性毒性についても言えると考えられる。