



慢性炎症とがんとのかかわり

元国立がんセンター研究所 所長 明治製菓株式会社 創薬研究部門
 高山 昭三 安福 一恵

1. はじめに

1863年ドイツのウイルヒョーはがんはある刺激により組織が損傷され、次いでおこる炎症の局所から発生するという説を提唱した。組織細胞が損傷を受け、そのあと引き続いて起こった炎症から細胞増殖が誘起されるという考えは、慢性の炎症細胞から細胞増殖促進因子が放出され増殖するという現在の知識に一致するもので、ウイルヒョーが近代病理学の開祖と崇められるゆえんである。

ウイルヒョーのもとで研究した山極勝三郎は、帰国後ウサギの耳にコール・タールを塗布し、1915年世界で初めて人工がん成功した。この業績は世界の医学界から称賛された偉業であるが、すでに1908年「胃癌発生論」という大著を刊行し、胃がんと慢性胃炎の相関について極めて造詣の深い論文を発表した。

以来、病理学者を中心に個々に臓器がん発生と慢性炎症について研究されてきたが、1つの学問的体系を確立するまでには至らなかった。

2. がんの発生要因の中で感染症の占める割合

イギリスは伝統的に社会医学に関心の強い国である。1775年ポットが煙突掃除人の陰囊皮膚がんを報告し、がんを職業病として取り扱った。以来産業革命とともに各種の職業の従事者、特に化学工業で働いた人々にがんが発生した。この場合問題になったのは化学物質であり、それらによる炎症であった。

1981年、同じくイギリスのドルらはがんの発生原因の割合を推計し、食物が約35%、タバコが30%、感染症が10%、性生活によるものが

7%、アルコール飲用によるものが3%などと報告した。感染症とがんの発生とのかかわりが10%という関連性は無視できない。その後研究が進み、現在では新しいウイルス感染も加わって寄与度は約15%と推定されている。今後新しい感染症も増加することも予想されるが、感染阻止、治療法などの体制が十分でない現況からすれば、この推計値はさらに増大するであろう。

3. 疫学研究で示されたもの

1950年代、筆者（高山）が病理解剖を始めた頃は肺結核症と肺がん発生には相関がほとんどみられず、肺結核に肺がん発生はないだろうと考えられていた。これは若年死亡者が結核患者に多く、肺がん発生まで生きられなかったことを物語っている。後年、肺結核患者に肺がんがみられるようになった理由の1つは、予防法、治療法が確立され直接死亡者が少なくなり、したがって肺がんによる死亡者が目立つようになったものと考えられる。

さて、肺結核と肺がんの疫学調査研究も数多く報告されている。いずれも対象群に比して肺がん発生は有為に高い。例えば青木国雄らは愛知県結核登録患者とフィラデルフィアの結核登録患者を比較調査し、リスクの高い傾向は両地区とも同じであったと報告した。

4. 発がんのイニシエーションとプロモーション

ラウスは1941年、がんはウイルスや化学物質が原因で体細胞に誘起された“subthreshold neoplastic states”から発生すると報告した。このことは今日ではいわゆるイニシエーションと呼ばれている概念に等しい。イニシエーションは細



慢性炎症とがんとのかかわり

胞核におこる不可逆的な変化であるが、それだけではがんにならない。がん細胞が増殖して塊をつくるためには細胞増殖を助けるプロモーターの作用が必要である。

事実、増殖しつつある細胞やその周辺に集まってきた炎症細胞などから、直接、間接にホルモン・エステルと同じような作用をもつプロモーターが出、また、活性酸素などの作用も加わってDNAに障害をひき起こすと考えられている。

4. メンキンの炎症性浸出液の研究・ 発がんとの関連性

分子生物学の進展とともに各種の細胞増殖促進因子が見出され、今日この分野の研究は急速に進歩した。

歴史的にみると、アメリカではすでに1940年代から炎症浸出液を生化学的に研究し、炎症とがんの発生を追究した研究者がいた。それはフィラデルフィアのメンキンであった。メンキンは炎症浸出液を透析し、leukotaxin（白血球の浸出を助ける）、leukocytosis（白血球増多因子）、necrosin（細胞障害因子）、leukopenia, exudin（血管透過因子）などをそれぞれ分離し、炎症の局所には単数または複数の因子が作用していることを報告した（Cancer Res, 1:548, 1941）。後年、炎症浸出液の細胞増殖因子は nucleopeptide で、これを非妊娠ウサギの乳嘴に注射し、乳腺の増殖が起こることを認めた。そして、浸出液中には細胞増殖—修復作用—腫瘍性増殖を起こす因子があると考えた。事実メンキンは、上記の因子（群）をウサギ皮膚に注射し、そのあとがん原性炭化水素を塗布し、対象に比して有意に皮膚腫瘍の発生をみた。そして、炎症性浸出液には発がんプロモーター作用があると発表した。

5. 炎症および腫瘍組織のサイトカイン、 ケモカイン

炎症性浸出液のみでなく、今日では腫瘍細胞にも白血球をひき寄せるサイトカインやケモカイン

があることがわかってきた。がん組織には好中球、マクロファージ、単球、樹状細胞などが存在し、これらの細胞から活性酸素、タンパク分解酵素、細胞膜貫通因子などのサイトカイン、TNF- α やIFNsなどを放出している。

研究が進むにつれて炎症性細胞から放出される各種のサイトカイン、ケモカインなどががん細胞にも存在し、細胞増殖をめぐる複雑に絡み合ってきた。例えば腫瘍に随伴した単球由来のマクロファージ（TAMs）は、腫瘍組織内の炎症性浸出液中にある主要な細胞で、ケモカインの1つであるMCPによりリクルートされる。このTAMsは腫瘍組織内で2つの役割を果たしている。第1は、IL-2, IL-12などにより殺細胞性に作用する、その第2は血管新生、リンパ管の新生増殖を起こす因子としてのサイトカインやタンパク質分解酵素などを産生し、血管新生を助けている。

また、メラノーマの発育過程では活性化マクロファージは、TGF- β , TNF- α , IL-1 α やタンパク質分解酵素を分泌し、メラノーマの浸潤、成長に必要な血管新生に密に関連している事実も報告されている。

6. 慢性炎症とがん

慢性炎症と深いかかわりあいのあるがんとしては慢性潰瘍性大腸炎やクローン病と大腸がん、C型肝炎ウイルス感染で起こる慢性肝炎と肝細胞がん、住血吸虫の感染により起こる膀胱、大腸がん、ピロリ菌感染で発生する胃がんなどがある。表に慢性炎症とかかわりのあるがん、がんに関与する感染因子などを一覧したので参考にされたい。

ピロリ菌は1983年、慢性胃炎の患者から分離されたグラム陰性らせん桿菌で、1994年、WHO/IARCから“definite carcinogen”と決定された。日本ヘリコバクター学会のガイドラインによるとピロリ菌感染により胃がんまで進展する例は全感染者の0.4%ぐらいと推定されている。がんになる原因は種々想定されているが、活性化マ

クロファージから活性酸素や iNOS が出、直接胃粘膜上皮に作用し細胞 DNA に変異を起こすというものが有力視されている。

ウイルヒョーの学説以来、炎症とがんはいろいろの角度から研究されてきた。従来両者の関係は疫学調査研究、病理学的研究などが主であったが、1980 年になり前述のように分子生物学が導入されるに及び急速に進歩した。その結果、がんと炎症はお互いにかかわり合いの深いものであることが明らかになってきた。

将来、炎症の治療法が確立されれば人々は果た

してがんという疾病から解放されるであろうか。慢性炎症がもとで発生するがんは約 15% くらいと推定されている現状からすれば、がん死は幾分減少するものの、人はがんから解放されないであろう。現在、年間約 30 万人以上の方々ががんで死亡している。この数は亡くなる人の 3 人に 1 人ががんであることを意味している。

慢性炎症とがんの発生はかけ離れたものではなく、両疾患には共通した機構のあることが明らかになった。慢性炎症に対する予防法、治療薬の創出は、がん死から人々を救うために極めて重要な課題と考えている。

表 がんとかかわる慢性炎症と感染因子

慢性炎症にかかわりのあるがん

疾 病 名	発生した腫瘍	要 因
慢性潰瘍性大腸炎, クローン病	大腸がん	慢性炎症
慢性気管支炎	肺がん	シリカ, アスベスト
膀胱炎	膀胱がん	尿カテーテルの長期間留置
歯肉炎, 虫歯	口腔がん, 舌がん	慢性炎症刺激
慢性骨髓炎	皮膚がん	骨髄から皮膚につながる排膿
逆流性食道炎	食道がん	胃液
皮膚炎	メラノーマ	紫外線

がんに関与する感染因子

炎 症	発生した腫瘍	感染因子
肝吸虫感染, 胆管炎	胆管がん, 大腸がん	肝吸虫, 胆汁
慢性胆嚢炎	胆嚢がん	細菌, 胆石
胃炎	胃がん	ピロリ菌
AIDS	非ホジキンリンパ腫, カボシ肉腫	HIV
慢性子宮頸部炎	子宮頸部がん	ヒトパピローマウイルス
慢性肝炎	肝がん	肝炎ウイルス (B 型, C 型)

(Coussen, Werb 2002 の表を改変)