

制癌・発癌と活性酸素

児玉昌彦

(国立がんセンター研究所 生物物理部有機反応研究室長)

発癌と活性酸素の関係

現在、発癌の原因となるものには多くのものがある。すなわち、①放射線、紫外線のような物理的原因、②発癌物質、抗生物質、ホルモンなどの化学的原因、③DNA型・RNA型の腫瘍ウイルスで代表される生物的原因の三つがあり、このうち活性酸素との関連が最もはつきりしているのは、物理的原因のなかの放射線である。

(a) 物理的原因による発癌

放射線は、体のなかを透過する間にエネルギーの大半が吸収されるが、体の大部分が水分子であることから、これが反応して最終的に活性酸素をつくる源となる。特にそのなかでも、酸化作用の強いヒドロキシル・ラジカルが放射線の生物作用の本態だといわれている。ヒドロキシル・ラジカルは染色体のDNAに切断や化学修飾を起し、染色体異常や遺伝子突然変異につながる。また、細胞膜の脂肪成分に働いて過酸化脂質をつくる作用がある。このような核と細胞膜の障害が時間とともに煮詰められる間に、発癌の歯車が一步步進行していくと思われる。広島、長崎での原爆被曝

後、何年か経過して、白血病その他の癌が発生することが知られているが、このような放射線一回照射による発癌のモデル実験を培養細胞の系で調べてみると、活性酸素を消去する操作で発癌が著しく抑えられることがわかった。特に活性酸素の一つであるスーパーオキシドを分解する酵素 superoxide dismutase (SOD) に目立った効果があり、それは放射線を照射しているときのみならず、その後も有効であった。

ヒドロキシル・ラジカルやスーパーオキシドは、それ自身寿命が短いため、放射線でできたものがいつまでも残っているとは考えられない。したがって過酸化脂質として貯えられたものから発生したか、炎症反応を介して酵素的に生成されたものである。これに対して抗酸化剤であるビタミンEやセレンニウムにも発癌を抑える作用が認められるが、このような研究が進めば、チェルノブイリの原発事故に遭ったような人でも将来、薬を飲んで癌を予防することができるようになるであろう。

(b) 化学的原因による発癌

筆者らの研究室では、なごらく発癌物質の代謝の仕

事をやってくるが、その代謝体のなかには、化学反応性の高いラジカルが含まれていることがわかってきた。例えばベンツピレンでは、6-オキシラジカルやセキノラジカル、アゾ色素やナフチルアミンでは、ニトロキシドラジカルがあげられる。普通の化合物は電子がペアをつくって安定な構造になっているのに対し、ラジカルは電子が一つだけのところがあるので、反応性が高いわけである。このようなラジカルが生成するときや、さらに酸化されるときに、同時に活性酸素が発生してくる。

発癌性の強い化合物ほどラジカルや活性酸素を生成する度合いも強いことが判明している。そして、発癌物質の代謝活性体を培養細胞に加えてDNAの障害を調べてみると、確かに活性酸素に基づくものであることが証明された。つまり、かけ離れた作用メカニズムと思われるいた放射線と発癌物質が活性酸素という共通項でつながっていたというわけである。発癌物質を投与した動物の発癌実験でも、SODやカタラーゼが抑制的に働き、スーパーオキシドや過酸化水素が促進的に働くことが報告されている。

(c) 生物的原因による発癌

このように、発癌の物理的、化学的原因と活性酸素の関係については、かなり明らかにされてきたが、生物的原因である腫瘍ウイルスについては、まだ活性酸素と直接の関連がっていない。しかし、ウイルスからとれた癌遺伝子のうちのいくつかは、例えば *myc* や *fos* などは、活性酸素によって活動が高まるといわれている。

癌遺伝子と関連の深い他の増殖因子の作用は、スーパーオキシドや過酸化水素の生成とカップルしていることより、癌遺伝子の作用の一部が SOD で抑えられても不思議ではないかもしれない。この点については説明すべき問題である。

ヒトの発癌に活性酸素がどの程度関与するか

ヒトの癌について、実際にどのような活性酸素との関連が認められるのであろうか。ヒトの癌でも、職業癌のような濃厚曝露の場合は実験発癌の結果が当てはまるが、不特定多数の人の偶発癌の場合は、そうでないかもしれないからである。

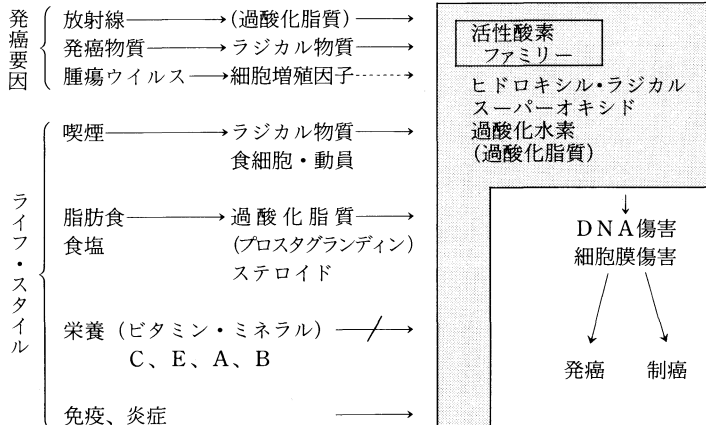
ヒトの癌の大部分を占めるこのようなタイプの癌は、

国によって、時代によってかなりの違いが認められるが、それが原因究明の手掛りとなる。様々な調査の結果わかったことは、放射線や典型的な発癌物質や腫瘍ウイルスはそれほど問題ではないということであった。腫瘍ウイルスでヒトの癌の原因となるのは、肝癌癌と一部の白血病などで、それも最初に引き金になる程度である。子宮頸癌については結論が出ていない。

一時、バクテリアでの突然変異テストが流行した頃、私達の身のまわりには発癌物質が満ち溢れているような方がいい方がされ、食品添加物に始まり、食べ物のごげも危ないといわれた。しかし、よく調べてみると、そうしたものの寄与は 0・1% 以下であることがわかり、アフラトキシンやニトロソアミンもたいしたことはないのである。結局、本当に危ないのは、私達のライフスタイルのなかに散らばっている一見無害にみえるものである。例えば、タバコ、脂肪の多い食べ物、炭水化物の多い食べ物、食塩などである。

タバコは肺癌や食道癌の重要なリスクファクターの一つであるが、タバコの煙のなかには、よくいわれるベンツピレンの他に、たぐさんのラジカル化合物が含まれており、活性酸素の生成に直接関与している。ま

発癌・制癌に関わる活性酸素と発生原因となる諸因子



た、この煙には、肺に入ってから食細胞を引き寄せる作用物質も含まれており、この食細胞から、さらに活性酸素が放出される。タバコによる活性酸素の障害作用は、特にSOD活性の低い人で著しいとみられ、ヘビー・スモーカーのなかで肺癌になるのはそのような人だという報告もされている。

脂肪が多い食事は、大腸癌、乳癌など欧米型の癌でのリスクファクターとされるが、メカニズムの一部は過酸化脂質によるプロスタグランジン代謝の亢進、一部はステロイドホルモンの異常によるものとみられる。このような変化は、他の食事因子の場合もみつかっている。

過酸化脂質は広い意味での活性酸素ファミリーの一員であり、筆者らは最近、ステロイドホルモンもラジカル反応を介して活性酸素生成につながるのではないかと考えている。またアメリカ癌学会での報告によれば、エストロゲンによる発癌は、抗酸化剤のビタミンCで抑えられるという。

制癌と活性酸素の関連について

制癌は発癌の裏表の関係にあり、制癌作用と発癌作

用を併わせもつ化合物も少なくない。この理由として、制癌は癌細胞を特異的に殺すことを内容としているが、実際には、正常細胞にも多かれ少なかれ障害を与えるものであり、そうした障害を受けた正常細胞のなかで、死に至らなかつたもののなかから癌細胞になるものが選別されていくのだと考えられている。

放射線は、制癌の場合も活性酸素との関係で第一にあげられる。制癌剤でラジカル反応を介して活性酸素を生成するものには、アドリアマイシン、ダウノマイシン、ネオカルチノスタチン、マイトマイシンなどのキノン系抗生物質がある。

金属キレート構造を介して活性酸素を出すものにブレオマイシンやシスプラチンがあり、細胞膜酵素の活性化によって活性酸素を出すものに免疫誘導剤としての多糖類がある。このなかには制癌作用は必ずしも活性酸素生成と結びついていないといわれる化合物も含まれるが、総じてその制癌作用の主体は、放射線の場合と同じく、ヒドロキシル・ラジカルによるDNA障害にあると考えられる。以上より、DNAに対する親和性と活性酸素生成の性質を組み合わせた新しいドラッグ・デザインも考えられている。

癌細胞は、正常細胞に比べて増殖速度が速く、そのことが放射線や活性酸素に対する感受性を高めているが、ミトコンドリアのSOD活性が癌において低いことも制癌に関連しているようである。

おわりに

以上をまとめると、活性酸素は突然変異、炎症、ホルモン、免疫など生体現象の多くと関わりをもっており、発癌、制癌はそのような重なりの一つとして捉えられるであろう。癌細胞は細胞の社会でのいわば非行少年のようなもので、活性酸素はその社会に日常存在するストレスと考えられよう。癌細胞の非行少年は、そうした社会的ストレスに抗しきれなくなって、自由放縦への道を歩み始めたものである。炎症や免疫の取り締まり機能は、非行少年を更生させることも、かえって悪くすることもある。とことん悪くなった犯罪者は、警察の力でもどうにもならないもので、どうしたら非行少年を生まない明るい社会にすることができかが今後の課題であろう。