

【原子力ワンプoint 6 3】なぜ組織ごとに発がんリスクは異なるのでしょうか？

フォーゲルシュタイン教授は、米科学誌サイエンス（2015年1月2日号）で、「多くのがんは、遺伝や環境要因よりも“組織幹細胞”のDNAに生じる変異の蓄積（教授はこれを“不幸な偶然”と呼ぶ）で起こる」と発表しました。

ゆりちゃん：フォーゲルシュタイン教授ってどんな人ですか？

タクさん：現在、ジョーンズ・ホプキンス大学教授で遺伝学の大御所。1988年に、正常細胞DNAに複数個の傷ができて初めて“がん化”するという“多段階発がんモデル”を提唱した人として知られています。

ゆりちゃん：多段階発がんモデルってなんですか？

タクさん：「放射線や化学物質が、約60兆個あるヒトの正常細胞に作用すると、DNAの中の特殊な遺伝子（がん遺伝子とがん抑制遺伝子）が傷つくことがあります。もしもこの傷が正しく修復されず、複数個（2～10個）蓄積すると、がん化が始まる」という概念です。同モデルの発表から約25年が経過した本年1月、教授はサイエンス誌上で「発がんは、全ての正常細胞ではなくて、正常細胞を生み出す親となる細胞、すなわち“幹細胞”から起こる」と見方を変えて、新たな理論を展開しました。

ゆりちゃん：新たな理論ってなんですか？

タクさん：教授は、「米国では直腸・大腸がんの発症率は全体の約5%と多いのに、小腸がんは約0.2%にしかない。組織ごとにがんリスクはどうして違うのか」と疑問を抱いていました。そこで思いついたのが、組織に固有の“幹細胞の数”に“幹細胞の生涯にわたる分裂回数”を掛け合わせた数値（幹細胞分裂回数と呼ぶ）を求め、この数値と同じ組織における“がんの生涯リスク”を比較してみることです。表1に示す31種類の“組織固有の幹細胞”について解析してみました。図1にその一例を示します。教授は、「両者の相関係数は0.804と非常に高い。がんリスクは幹細胞分裂回数で予測できる。がんの多くは幹細胞分裂時に生じる“DNAの偶発的な変異（不幸な偶然）”の積み重ねによって起こる」と結論しました。しかし、図1の各点にはばらつきがあり、直線近似することは難しいことも事実です。教授は、この点を考慮して「“幹細胞分裂回数”から予測できるがんの種類は全体の約3分の2、残りの約3分の1は他の原因との重複を考えなくてはいけない」と述べています。

ゆりちゃん：約3分の1のがんの重複する発生原因ってなんですか？

タクさん：教授は、この疑問を予測していたのか、幹細胞分裂回数とがんの生涯リスクの“対数”を単純に掛け合わせた「エクストラ・リスク・スコア（Extra Risk Score）」を指標として、31種類のがんを点数順に並べてみました。すると面白いことに、ちょうど約3分の1のがん（表1に黄色で示す9種類）が平均点以上（高スコア）、約3分の2（22種類）が平均点以下（低スコア）となりました。高スコアには喫煙者の肺がん、紫外線による皮膚がん、ウイルス性がん、遺伝子性がんなどが含まれています。教授はこの“高スコアのがん”に注目して、「残りの約3分の1のがんは“環境要因”もしくは“遺伝要因”の組み合わせで評価できる」と言います。残念ながら今回の論文には、女性に多い乳がんと男性に多い前立腺がんが含まれていません。幹細胞分裂回数に関する情報が少なかったそうです。今後期待しましょう。

表1. がんの種類と組織名

番号	がんの種類と組織名	番号	がんの種類と組織名
1	皮膚などの基底細胞（基底細胞がん）	17	腕部（骨肉種）
2	頭頸部（ヒト乳頭種ウイルス性がん）	18	肝臓（原発性肝細胞がん）
3	甲状腺（甲状腺濾胞がん）	19	膵臓（膵管腺がん）
4	肺（喫煙者・肺腺がん）	20	胆嚢（胆のうがん）
5	肝臓（C型肝炎ウイルス性がん）	21	膵臓ランゲルハンス島（膵島細胞がん）
6	十二指腸（家族性十二指腸がん）	22	十二指腸（十二指腸がん）
7	大腸（大腸腺がん）	23	小腸（小腸がん）
8	大腸（遺伝性大腸ポリポーシス）	24	骨盤（骨肉種）
9	大腸（家族性大腸ポリポーシス）	25	卵巣（卵巣胚細胞腫）
10	頭部（骨肉種）	26	睾丸（精巣胚細胞性がん）
11	グリア細胞（神経こう芽細胞腫）	27	皮膚（黒色腫“メラノーマ”）
12	神経系（髄芽細胞腫）	28	大腿骨（骨肉腫）
13	頭頸部（扁平上皮がん）	29	脚部（骨肉腫）
14	甲状腺（甲状腺髄様がん）	30	血液細胞（慢性骨髄性白血病）
15	肺（非喫煙者・肺腺がん）	31	血液細胞（急性骨髄性白血病）
16	食道（扁平上皮がん）	—	—

注：番号欄の黄色の表示は「エクストラ・リスク・スコア」の高いがん種を示す。

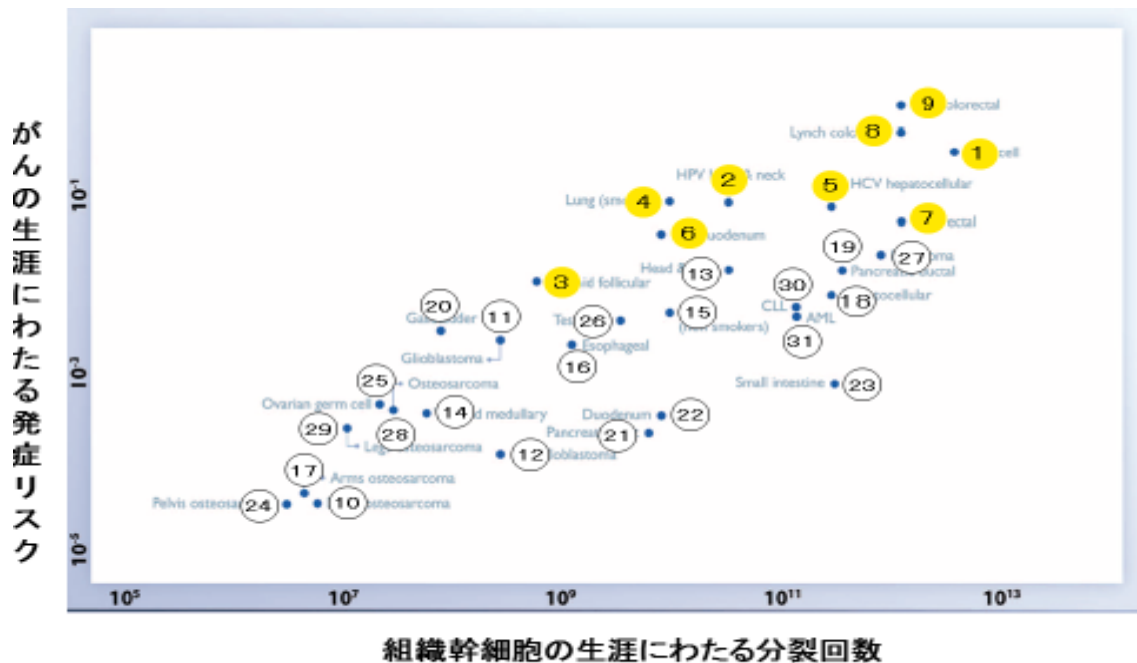


図1. 各組織の生涯発がんリスクと組織幹細胞の累積生涯分裂回数の相関関係

(Cristian Tomasetti, Bert Vogelstein.,
Science 347, 78-81 (2015) より)