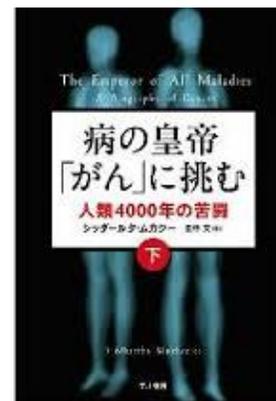


● Dr. 井上林太郎の書籍紹介

病いの皇帝「がん」に挑む ー人類 4000 年の苦悩ー [下]
The Emperor of All Maladies – A Biography of Cancer –
シッダールタ・ムカジー著 田中文 (訳)
早川書房 2013 年 8 月初版



はじめに

前回紹介した本の下巻である。著者の紹介は、今回は省略する。上巻を少し復習すると。

シドニー・ファーバーとメアリー・ラスカーが中心となり、1969 年 12 月、アメリカの有力紙にニクソン大統領への嘆願書を載せた。これが引き金となり、2 年後、「国家がん法」が成立。同法からの多額の財源が、国立がん研究所 (NCI) をはじめとし、多くのがん専門病院へ流れた。国家規模の「がん戦争」が始まったのである。多くの抗がん剤も見つかり、高用量多剤併用療法に期待が集まった。しかし、結果は散々たるものだった。1986 年、ベーラーとスミスは、1962 年以降の結果を検証し発表した。結論は、「この約 35 年間続けられた努力により、死亡率が減少したという証拠はない。われわれはがん戦争に負けつつあると言わざるを得ない。」

本書の内容

下巻は、たばこの問題から始まる。戦争はたいてい、軍需とたばこ産業を活性化する。クリミア戦争、2 つの世界大戦も例外ではなく、たばこ中毒になった兵士が戻ると、周りの人にも勧める。アメリカでの紙巻きたばこの国民 1 人当たりの年間消費量は、1870 年は 1 本にも満たなかったが、1953 年には 10 本になった。イギリスでも同様であった。1947 年、イギリスの国家統計局は保険省に対して次のように警告した。「ここ 20 年間で、肺がんの死亡率が 15 倍近く上昇している。調査すべきである。」ある専門家は、自動車の排気ガスなど大気汚染が原因であるとした。直感的に、喫煙と肺がんの関係に目を付けたのは、レジデント等の若い医者だけであった。1950 年、ヴィンダーとグラハムがアメリカで、ドールとヒルがイギリスで、ほぼ同時に、喫煙が統計学的に肺がんの関連因子と結びつけた。だが、後ろ向きの調査であったため、根拠に乏しかった。ドールとヒルが 4 万 1,024 人の医師を対象にして、前向き調査を行った。観察期間は 29 ヶ月。1954 年に結果を発表。36 人が肺がんで死亡。全員が喫煙者。結論は明白に見えたが、そこにも弱点はあった。疫学的には、「疑念」の域なのである。

たばこ会社はこの結果を「疑念」であり「確証」ではないと言って抗った。他方、反たばこ活動家も、とりわけ、死にいたる病に対する恐怖を武器にして、反喫煙を訴えるコマーシャルを放映した。政治的にも圧力をかけた。患者、遺族、弁護士も満足のいく結果ではなかったが、司法に訴えた。たばこ産業は衰退せざるを得なくなり、1994 年には 1 人当たりの年間消費量は 1 本以下になった。ただし、新たな市場を新興国に求めるようになるのだが。

では、この疑念はいつ払拭できたのか。ケネディ大統領はこの「疑念」を解決するように、公衆衛生局長官のルーサー・テリーに指示した。1964 年 1 月、「喫煙が肺がんの原因である」と明確に結論付けた。用いた手法は、「メタアナリシス」であり、7 つの独立した前向き研究から成り立っていて、対象は 112 万 3,000 人である。これまでの疫学研究として、最大の規模である。

たばこが強力な発がん物質とわかりだすと、「予防」が注目され始めた。ただし、同時に疫学研究の難しさも知ったのであるが。B 型肝炎ウイルスが発がん物質とわかり、1979 年ワクチンの開発に成功した。胃がんとピロリ菌の関係もわかり、除菌法も確立した。これらの予防法は、原因を除去することで予防する「一次予防」である。

パパニコロウは、子宮頸部の細胞を綿棒でこすり取り、顕微鏡でみるパップテストと呼ばれる「パップスメア」を開発した。同法を用いて1952年臨床試験を開始した。対象はテネシー州シェルビー郡のほぼ全員の成人女性15万人。そして、彼の予測通り、557人の前がん病変(前浸潤がん)を見つけ、子宮頸がんを治せる病気に変えた。

マンモグラフィーの技術が確立され、1963年アメリカで、無症状の女性集団を対象に、マンモグラフィー・スクリーニング検査が乳がんの死亡率を減少させるか、調査が始まった。結果はマンモグラフィーが有効に見えたが、対照群の選択に問題があった。ヨーロッパでも次々行われたが、これも対照群に問題があった。なぜならば、有効と思われるマンモグラフィー検査を対照群に行わないことに医師が躊躇してしまうからだ。この臨床試験に終止符を付けたのは、スウェーデンのマルメで行ったマルメ研究である。1976年4万2千人が参加して始まった。1988年結果を発表。「55歳以上の女性ではマンモグラフィーにより死亡率が20%減少したが、若い女性では変わらない。」その後、2002年、スウェーデンでのすべての臨床試験の結果をまとめて発表した。対象は24万7千人。「マンモグラフィーにより、55歳から70歳の乳がん死亡率を20~30%減少したが、55歳未満ではほとんど変わらない。」最初のアメリカの調査から約40年後のことである。

このように、症状が出る前にスクリーニング検査を行い予防することを、“二次予防”という。

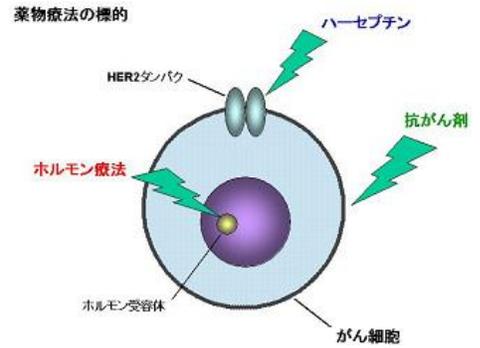
1986年ベーラーとスミスが検証したように、これらの努力の結果を評価しなければいけない。2005年から2009年、多くの論文が発表された。それは以下のようにまとめることができる。「アメリカのがんの地形は、わずかであるが根本的に変化している。ほぼすべての主要ながんー肺がん、乳がん、大腸がん、前立腺がんーの死亡率が15年間連続して減少している。劇的な減少こそなかったが、着実に力強い減少が続いており、死亡率は毎年1%ずつ下がり続けている。ささやかな数字に思えるかもしれないが、その累積効果には目を見張るものがある。1990年から2005年にかけて、がんの死亡率は15%近く減少しているのだ。それは、がんの歴史上前例のない減少率である。がん帝国は今もなお広大である。2005年には50万人以上のアメリカ人ががんで亡くなった。が、国境地帯において、その勢力は徐々に衰えはじめている。」ファーパーとメアリーの努力が、ここで花を咲かし始めているとも言えよう。

今度は、基礎研究に目を向けてみよう。ヴィンダーとグラハムが、喫煙が肺がんの発生に関与していると言っている頃である。1951年、当時まだポストドクターであった若いウイルス学者ハワード・テミンが、カリフォルニア工科大学のダルベッコの研究室にやってきた。ラウス肉腫ウイルスの研究に携わるためである。1910年ペイトン・ラウスは、ニワトリのがん(肉腫)細胞をすりつぶした濾過液を正常なニワトリに注射することで、がんができることを発見した。まもなく、その病原体はウイルスとわかり、ラウス肉腫ウイルス(RSV)と名付けられた。だが、テミンがベッコダの研究室にきた時も、RSVに関しては当時と同じであった。つまり、腫瘍生物学の進展はこの40年間あまりなかったのである。細胞培養の進歩と合い重なり、1958年テミンは大発見をした。培養皿のニワトリ正常細胞にRSVを感染させると、細胞は無制限に増殖し、やがて何百もの細胞からなるいびつな山を形成した。試験管の中でがんをつくることに成功したのだ。テミンの発見により、RSVが再評価され、1966年ラウスはノーベル賞を受賞する。その後、1970年テミンは逆転写酵素を発見する。この業績が認められ、テミンも1975年ノーベル賞を受賞する。その後、別のグループにより、がん(肉腫 sarcoma)をひきおこしているのは、RSVの中の一部の遺伝子であるときとめ、sarcomaの指小辞、src(サーク)と名付けた。がんをつくと意味で、srcは、がん遺伝子と呼ばれる。一度火が付くと止まらない。次々と、細胞内のことがわかってきた。例えば、srcは正常細胞にも存在する。ただし、突然変異等で傷がつくと、それにしたがって作られた蛋白質は、他の蛋白質を修飾する異常に強い能力(強いリン酸化能力、高キナーゼ活性)をもっていて、細胞をがん化させる。ただし、臨床には結びついていなかった。だが、科学者の足は止まらない。がん研究者である、ワインバーグとハンナンは、論文の中で次のように記載している。「メカニズム全体が明らかになったことで、がんの予知と治療は今後、現在の科学者たちが経験したことのないほど合理的な科学になる。」

1984年ロバート・バゼルが、がん遺伝子Her-2を見つけた。サンフランシスコに、遺伝子工学を専門とするベンチャー企業、ジェネンテック社がある。製薬会社だから、遺伝子そのものより、臨床応用に興味がある。1986年、そこで働くアクセル・ウルリッヒと、UCLAのデニス・スレイモンが、がん遺伝子Her-2のコードするHer-2蛋白について調べ始めた。翌年、ある種の乳がんで発現されていることを発見した(Her-2陽性腫瘍)。ウルリッヒは、Her-2蛋白を妨害することを思いついた。Her-2蛋白は、細胞膜を貫通して1

部細胞外に顔を出しているのので、これに対する抗体を作ればよいと考えた。マウスを免疫して、抗体を作った。Her-2 陽性マウスを作製し、抗体を投与したところ、がんは消滅した。ただし、他社が抗がん剤の開発に失敗していたので、ジェネンテック社はこの研究から手を引いた。ウルリッヒは落胆し、会社を辞めた。

スレイモンは、あきらめきれなかった。ジェネンテック社でも、執行部に気付かれないように研究が進んでいた。マウスに作らせた抗体をヒトに投与すると免疫反応を誘発するので、ヒトに使えるように変えないといけない。1990年ジェネンテック社のレジデント、ポール・カーターが、臨床試験で使用可能な抗体の作成に成功し、「ハーセプチン Herceptin」と名付けた。乳房全摘手術、術後化学療法後、転移、再発し、憔悴しきった50歳のHer-2陽性乳がん患者、バーバラ・ブラッドフォールドに、1992年、スレイモンはシププラチンと併用して18週間投与した。著効し、彼女は現在も健全である。その後、紆余曲折はあったが、2003年、未治療乳がん患者に対するハーセプチンの効果を検証するための、2つの大規模な国際的研究が始まった。そして、投与群は対照群に比べ、生存率が33%も上昇したことがわかった。



傷ついた src から作られた蛋白が、異常な能力をもっているためがん化するように、他のがんでも見つかった。慢性骨髄性白血病(CML)でも、srcに相当する遺伝子が bcr-abl で、これを鋳型にして作られたタンパク質も異常なキナーゼ活性をもっている。1976年、北里大学薬学部教授、大村智は、放射線菌からキナーゼ活性を阻害するスタウロスポリンを発見した。ただし、毒性が強く薬には適さなかった。チバガイー社(後にノバルティス社に改名)のニコラス・バーゼルは、1980年代末、細胞工学の技術を利用し、スタウロスポリンの一部の骨格を変えて、src蛋白のみ、bcr-abl蛋白のみを阻害する薬の開発に従事していた。CMLに興味を抱いていたオレゴン健康科学大学の医師ブライアン・ドラッカーは、1993年、bcr-abl蛋白のみを阻害する薬、グリベックが見つかったことを聞き、ライドンに連絡した。ジェネンテック社同様、ノバルティス社も最初は慎重だったが、1998年、同社はしぶしぶ許可した。第I相試験では、54人の患者のうち、53人が完全寛解した。副作用は発疹のみである。成功は続き、やがてグリベックはCMLの第一選択となった。

ハーセプチン、グリベックは、がん治療の新たな扉をあけ、その後、多くの分子標的薬は雨の筈の如く生まれた。ハーバード大学教授、ブルース・チャプナーは2001年次のように述べている。「1954年、ロジャー・バニスターは1マイル4分の壁を破った。世界記録をほんの数秒破ったにすぎなかったが、彼は、長距離走という競技のイメージをがらりと変えた。50年代末から60年代にかけて、記録がまるで熟れたリンゴのように次々と落ちた。がん治療にも同じことが起きるのだろうか？」

ヒトゲノム(DNA)の全塩基配列を決めるヒトゲノム計画は2003年終了した。正常な全塩基配列は手に入れた。だったら、がん細胞には、原因となる病的な遺伝子はいくつあるのだろうか。ヒトゲノム計画ほどは知られていないが、2005年、世界各地の研究者チームが参加し、数種類のヒトがん細胞ゲノムの完全解析が始まった。プロジェクト名は、「がんゲノムアトラス」。2009年、肺がん、卵巣がん、膵臓がん、悪性黒色腫、ある種の白血病のゲノム解析が終了した。ジョンズ・ホプキンス大学のバート・フォーゲルシュタインが、詳細にかつ献身的に解析した。ある43歳女性の乳がん標本には、127個の(ヒトゲノムの遺伝子200個に1個の割合で)遺伝子異常が存在していた。同じ種類の腫瘍でも変異のパターンは気が遠くなるほど違っていた。例えば2つの乳がんの標本を比較してみると、両者の変異遺伝子の組み合わせは全くことになっているのだ。正常細胞は同じだが、悪性腫瘍の場合は、悪性になるまでの経過がそれぞれ異なることを反映しているのだ。がんゲノムというのは、いかにも気の滅入る場所のように思えたが、フォーゲルシュタインは違っていた。

がんゲノムの突然変異には2種類あると提唱した。1つは、がんの生物学には影響を与えない、ただ娘細胞に受け継がれる遺伝子だ。「バイスタンダー(傍観者)変異」、または、「パッセンジャー(乗客)変異」と名付けた。それとは違って、直接、がん細胞の増殖と生物学的挙動を惹起する遺伝子を「ドライバー(運転手)変異」と呼んだ。どのようにして見分けるか。パッセンジャー変異はただのコピーミスで偶発的に起こるのに対し、ドライバー変異は多くのがんで重複して起こると仮定した。そして、すべての症例を1枚1枚重ねていき、ドライバー変異を見つけていった。先程の乳がん患者では、ドライバー変異はわずか10個だった。

さらに、観察を続ける。

ドライバー変異が生み出す蛋白は、細胞の中で、例えば Ras 経路 (Ras-Mek-Erk) のように、6 つ以内で経路を作っている。フォーゲルシュタインは、1 個のがん細胞の中に、いくつの異常な経路があるのか、調べた。たいていは、11 から 15 個で、平均すると 13 個と結論付けた。要するに、フォーゲルシュタインは耳を澄まして、一見混沌としているように見えるがん細胞の中から、整然とし、美しい、体系的な原則を見出した。各々異なると見えるがん細胞にも、根底には、共通のシグナル経路の異常があるのだ。ある科学者は最近次のように言った。「がんとは結局経路の問題である。」

それでは、がんを治療するためには、13 種類の経路を攻撃するための、13 種類もの薬が必要なのだろうか。すべて攻撃しなくてよいのでは、と予測している研究者もいる。なぜなら、ハーセプチンを最初に投与されたブラッドフォールドのように、Her-2 経路を攻撃しただけで、数十年にわたり寛解が得られている患者もいるからだ。今後の課題である。

これから、がん医療はどのようになるのだろうか。現在、1 部はすでに行われているのだが。患者は、自分のがんゲノムの全塩基配列が入っており、ドライバー変異、異常経路が同定された親指大の USB フラッシュドライブを持って、外来を受診する。医師は、患者とともに、その情報に従って、治療を行う。

ただし、がん細胞は、私たちが想像しているより狡猾だ。説明できない、もっとも挑発的ながん細胞の挙動の一つは、不死性だ。遺伝子情報だけでは説明できない。これに関しては、現在、「がん幹細胞」が注目されている。その他、微小環境、エピジェネティクス等、1 本の USB フラッシュドライブでは解決できない問題もある。今、私たちは、遺伝子の時代に生きていて、そこに、「希望」を見出している。だが、次に飛躍するためには、遺伝学の次の扉を開けることが必要なのかもしれないことも忘れてはいけない。

## 感想

紀元前 2,625 年前後、エジプト人医師、イムホテムが世界で初めて、がん、乳がんを記載した。そして、「治療法はない」と記載した。患者さんにも、「治療法がない」と伝えたのかもしれない。この時より、病の皇帝「がん」に挑み始め、人類 4000 年の苦悩が始まった。紀元前 400 年頃、古代ギリシアで、アトッサ王妃が乳がんの手術を受けた。そして、転移、再発した Her-2 陽性乳がん患者、ブラッドフォールドは、1992 年、ハーセプチンを用いた治療受け、現在も生きている。ただし、皮肉とも言えようか。日本を含め、いくつかの先進国で、がんになる人の数は、4 人に 1 人から、3 人に 1 人、2 人に 1 人となった。近い将来、国民ほぼ全員ががんになるのかもしれない。国民全員で考えないといけない問題とも言えよう。私は、2004 年にがんになり、現在、再発等なく生きているが、過去にがんと闘ってきた患者様と、これからがんを闘う患者様のエネルギーによって生かされているような気がする。本書の言葉を借りれば、過去 4,000 年にわたり「何一つ無駄な努力はなかった」し、今後も何一つ無駄な努力はないのであろう。皆様に感謝する。

がんに関しては、狭い意味での医学では解決できない問題も多い。今後、臨床試験をどのようにして進めていくのか。新薬の開発、承認についても、どのような方法が、経済的で倫理的で、合目的なのか。発がん性物質の検証法、予防法の確立の仕方も見直す必要がある。

本書は、がんの歴史書である。歴史を振り返ることで、得ることのできる多くのことを再確認した。本書は 2010 年 6 月に上梓され、間をあげず、現役の医師である田中文により、2013 年 7 月翻訳された。私たちは、上下巻合わせると、1000 以上の引用文献に基づいている 800 頁にも及ぶ大作を、母国語で読むことができるのである。恵まれている。是非多くの人に読んでいただき、がんについて考える機会にできれば幸いである。

理事 井上 林太郎

