

# 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、牛肉等に連続の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。