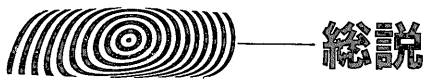


癌 突 然 変 異

—癌の子供に教えられた泥臭い研究—

野村 大成



癌突然変異

—癌の子供に教えられた泥臭い研究—

野村 大成*

はじめに

赤ちゃんの癌を見たことがありますか？ 今日の話は、17年前に私が遭遇した凄まじい体験に始まります。医学部学生の頃、発生異常に非常に興味を持ち、将来は個体発生途上の細胞分化の研究をするつもりで6年間を過ごした。いざ卒業して、その様な研究をさせてもらえる研究室を探してみたが、どこも引き受けてくれなかった。ところが救ってくれる神もあるもので、当時、大阪大学第一外科（曲直部教授、現国立循環器病センター総長）で小児外科を担当していた岡本英三講師（現兵庫医科大学第一外科教授）に、臨床研習さえ人並み以上にやってくれるなら余暇に何をやっても良いと言って頂いた。しかし、いざ入局してみると、甘い夢をふっ飛ばすような凄まじい光景が待ちかまえていたのである。

「生後6ヶ月」「腹にしこりがある」と若い母親は言う。診断は「神経芽細胞腫」だった。当時、この「神経芽細胞腫」に代表される小児癌は、治療法が確立されておらず、たとえ手術をしても完全に切除できなかった時の方が、治ってみたりするほどだった。全身に転移し、泣く元気もなくなった子を前になすすべもない若い親、そして自分の無力さを知りじっと耐える新米の医師。何の罪があって、こんないけない子供が苦しみがいて死んでいかなくてはならないのか。やがて、この思いは「この根源を絶やさなければ…」と原因究明へと私を駆り立てた。

1 何故赤ちゃんに癌ができるのか

癌と言えば、大人の病気と言う先入観がある。

* 大阪大学医学部放射線基礎医学教室

しかし、幼児にも癌ができることは医者ならずともよく知っていることである。表-1を見てみると、改めて小児の癌の頻度の高さに驚く¹⁾。実に、先進国では（日本では1963年以来）、0—14才児の死因の第2位を占めている。第1位は事故死である。1—4歳児でも、事故死、奇形について3位を占めているから、如何に小児に癌が多いかわかりでしょう¹⁾。又、出生直後に癌が見つかること、場合によっては死産児に癌が見つかることもある。この事実を知らされた時、私は、小児癌発生の2つの可能性を考えた。

- 1) 胎児期に何か内的異常が発生、又は外的要因が働いた。
- 2) 性細胞に遺伝的異常が既に存在、又は外的に誘発された。

最初の胎児期に外的要因が働いた場合は、経胎盤発癌と呼ばれ、10年前までにその大要が明らかになったので、簡単にまとめることにし、2番目の性細胞に変化が起これ子孫に癌が発生した場合、即ち癌突然変異についてより詳しく話をすすめてゆきたい。

表 1 日本における小児癌登録 1969—1977¹⁾

診断名	登録数	%
急性白血病	4,421	41.8
神経芽細胞腫	1,041	9.8
脳腫瘍	1,007	9.5
網膜芽細胞腫他	918	8.7
悪性リンパ腫	750	7.1
ウイルス腫瘍	507	4.8
悪性肝腫瘍	250	2.4
他	1,681	15.9
計	10,575	100.0

2 胎児期に作用する外的因子による発癌²⁻⁷⁾

外来因子が胎芽及び胎児期（特に断らない限り本総説では、受精時より出産直前まで全ての時期の総称として胎児という語を使用する）に作用した場合、その毒性は動物種や外来因子の種類をこえて、一定の規則をもって発現することが多い。これは、胎児が極めて規則的に発生分化を行っているからである。先ず、難しい話はやめにし、図-1に目を通してもらおう。ヒト、ラット、マウス胎児の発生分化の大体の時間的相関と胎児原基の出現時期を最下段に示した。上方の三段は、外来因子が胎児に作用した時期と、それにより誘発される毒性のうち主なもの3つ、即ち癌、奇形、胎児死亡との相関について過去の膨大な動物実験の資料（ヒトの資料は少ないので）を私の経験からまとめてみたものである。

- 1) 胎児死亡——幼若で分裂の盛んな細胞は、殺されやすい。
- 2) 奇形——それぞれの臓器原基形成の初期に外来因子が作用すると起こりやすい。
- 3) 癌——胎児臓器形成後に作用すると起こる。

胎児期に外来因子が作用すると、流産や奇形になることは、社会的にもよく話題になることなので、理解し易いと思うが、“癌”もできるのだと言っても実感がわかないだろう。しかし、「経胎盤発癌」という名前がつく程、発癌研究ではよく知られたことである。

妊娠中のマウスやラットに癌原物質を投与した時、物質の種類にかかわらず、共通した現象が起こる。すなわち、肺臓、肝臓、脳、腎臓などの臓器原基が胎児内に発生すると、それ以後、いつ癌原物質が作用しても、将来その臓器に腫瘍が発生する。しかし、原基形成期以前に作用しても、癌化は起こらない（図1）。ヒトでは妊娠3ヶ月以降、主として妊娠中、後期に相当し、流産、妊娠悪阻、奇形などの恐怖も消失し、比較的安定した時期である。奇形では臓器原基発生初期の極めて短期間が危険期であるのと好対照である。

もう一つ、経胎盤発癌の特徴がある。胎児死亡や、奇形と正反対に、胎児の癌化には、しきい値がないと考えられることである。もちろん、人の

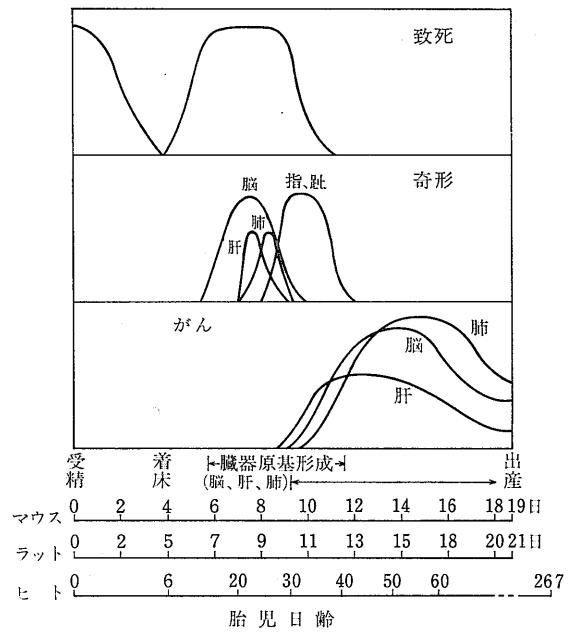


図1 胎児死亡、奇形、がんの危険期²⁻⁷⁾(野村原図)。

場合は資料が殆んどないので、断言できないが、ジエチルスチルベストロールによる腫瘍の例でもしきい値は明確でない⁸⁾。発癌にしきい値があるか否かは、成熟動物を使った実験でも未だ問題の多いことである。胎児に作用した場合に限っては数種の発癌物質で、ラットやマウスで実験が行なわれているが、全ての実験でしきい値がない。少なくとも、同一実験条件で、奇形や胎児死亡の場合と比較してみると、その差は歴然としている。ヒトの資料が少なく、単なる推測にすぎないが、危険期が、流産・奇形の恐怖も消失し安定した時期であること、しきい値がはっきりしないこと等を考えると、将来大きな問題となるだろう。

では何故、胎児は癌化し易いのだろうか⁹⁻¹⁴⁾。何故かは、分からない。しかし、丁度、癌化し易い時期は、胎児臓器原基が出現し、やがて、その臓器の将来幹となる細胞が、極めて激しく増殖する時期に相当する。成熟臓器には、このような時期はなく、人工的に肝や脾臓を部分切除した時に、胎児期程ではないが、かなりのスピードで細胞の増殖が見られる。このような条件下では、細胞は、“癌化”し易いことが分かっている。おそらく、臓器構築の幹となる細胞の出現が癌化の必須条件であろう。この細胞は、成熟個体では、その臓器の幹細胞と呼ばれているものであり、発がん

機構研究の上、最も重要、且つ、神秘的な部分である。

以上が、私が大学を卒業して6年の間にまとめた結果であるが、当初の目的であるヒトの小児癌に相当するものは、マウスでは発生しなかった。ラットでも同じである。できあがった腫瘍の殆んどが、そのマウスに発生しやすかった種類のものである。成熟マウスやラットに発癌物質を作用させた場合も同じである。発癌実験を開始してまもなく、私は、「動物には、種や系統によってそれぞれ発生する癌は遺伝的に決っていて、発癌物質は、その癌をつくる潜在的因子を発現させているにすぎないのでないか、それでは、性細胞に変異原を作用させて、子孫に癌をつくってみよう」と考えるに至った¹⁵⁾。

3 癌突然変異

父親又は、母親が、妊娠前に、即ち性細胞に放射線、あるいは化学発癌(変異原)物質が作用した場合に、子孫に癌が発生するとしたらどうだろう。そういうことが起こりうるであろうか。放射線や化学発癌物質が、ヒトや動物に直接作用すると癌を誘発することはよく知られているが、それが次の世代に伝わってゆくかどうかについては、殆んど研究されていない。いや正確に言えば、50年程前から、この種の研究はあった。しかし、わずか10匹前後の動物を扱ったものであったので、

馬鹿にして笑い飛ばされたという。という私も、「本当に癌遺伝子というものがあるのなら、親に放射線をあてて、子供に癌が発生すれば、疑う余地はない」と単純に思いこみ実験を始めてしまったのである。

性細胞に放射線あるいは、化学物質を作用させ生れてきた子供に、癌という形質が発現するのだから、まさに突然変異と同一の現象である。突然変異は、数万~数百万に1度しかおこらぬ現象であるから、常識的に考えて、癌突然変異を証明しようと思えば、100万匹近い実験動物が必要ということになる。しかも普通の突然変異の如く、短時間に形質が発現するのではなく癌は、長期間、飼育した後にやっと発生するものであるから、実に気の遠くなるような話である。従って、少しでも遺伝学の知識のあるものなら、いくらマウスの様な小動物を使ったとしても不可能に近いことは、予想できることである。しかし、研究とは、やってみなくては、わからぬものである。と言うより、無知の者が、ただ、こうなるはずだと信じ込むほど恐ろしい事はない。実際仕事をはじめてみると思ったより早く「これはいけるのではないか」と思わせるような結果がでた(表2)¹⁶⁾。では、どのようにして実験を行なったか次に述べたい。

1. 方法と原理^{15~18)}

オス又はメスのマウスに、X線照射あるいは、ウレタン、4NQOなどの化学物質を投与した後

表2 ウレタンを父又は母マウスに注射した時の仔マウス(F₁)での腫瘍発生¹⁶⁾

親の処理		生存数		腫瘍をもったマウス		肺腫瘍				他の腫瘍及び奇形*
投与量(mg)	性	母当りの生存数	計	発生率(%)	χ^2 test (P)	発生率(%)	χ^2 test (P)	一匹当りの肺腫瘍の数	t test (P)	
ウレタン(1.5)	オス	10.7±0.3(68)	730	75/621 (12.1)	<0.002	64/609 (10.5)	<0.005	0.118±0.015	≐0.06	7LY, 3OV, 1LI, 1TH, 2K
無処置	メス									
無処置	オス	9.2±0.3(65)	597	75/466 (16.1)	<0.001	63/463 (13.6)	<0.001	0.147±0.018	<0.005	3LY, 12OV, 1HE, 6K, 1HY
ウレタン(1.5)	メス									
無処置	オス	10.3±0.2(94)	968	115/772 (14.9)	<0.001	94/727 (12.9)	<0.001	0.168±0.019	<0.001	9LY, 13OV, 1R, 1A, 7K
ウレタン(1.0)	メス									
無処置	オス	11.1±0.1(76)	844	56/809 (69)		50/809 (6.2)		0.077±0.016		4LY, 2OV
無処置	メス									

* LY: リンパ性白血病, OV: 卵巣腫瘍, R: 腎腫瘍, HE: 肝腫瘍, LI: 脂肪腫, TH: 甲状腺腫瘍, K: 曲尾, A: 鎖陰, HY: 水頭症。

に一定の間隔をおいて、無処置のマウスと交配し子供即ち F₁ をつくる。この一定の間隔をおくことに重要な意味がある。図2は、精子と卵子の発生を模式的に示したものです。精巣では、精原細胞より一次精母細胞、二次精母細胞と減数分裂を行ない精子細胞となる。精子細胞は変態をし精子となります。精原細胞より、成熟した精子となり射精するまで約6週間の周期である。この間、丁度エスカレーターに乗っている如く、精原細胞により、おし出されるが如く発生が進んでいくわけである。即ち、X線あるいは、化学物質を作用させてからメスと交尾するまでの期間は、どの時期の精細胞に障害を与えたのかわかるしくみになっている。例えば、X線をオスマウスに照射し、17日後メスと交配した場合、丁度精子細胞の時にX線照射を受けた精子より子供ができたことになる。一方、卵の方は、胎児期に減数分裂の前半を終了しており、休止状態になっている。しかし卵は、その容積を徐々に増し、周囲をとりまく顆粒細胞の層が厚くなってゆく。最終的には、図2の如き、大きな卵胞を形成し破裂して排卵がおこる。従って、卵の場合も、X線照射時より排卵までの日数よりX線照射を受けた時の卵の成熟段階がわかるしくみになっている。この様な原理を利用して、精原

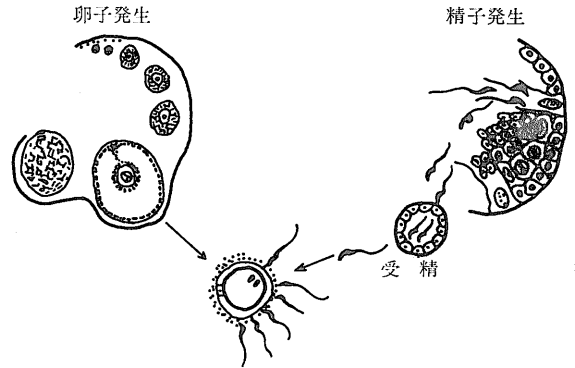


図2 卵子及び精子発生の模式図(野村原図)。

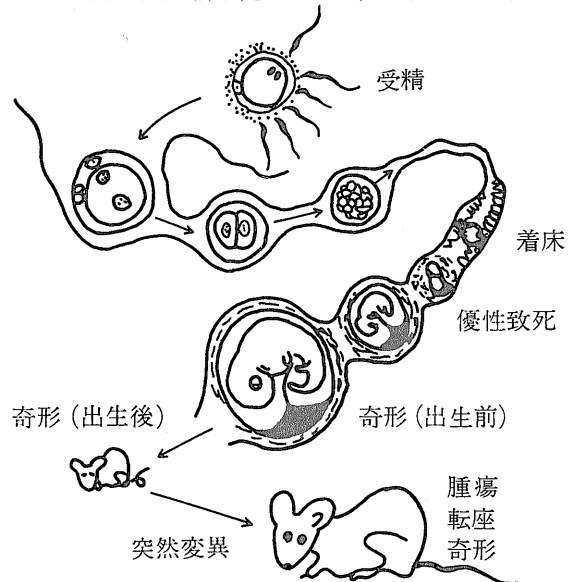


図3 実験方法の模式図(野村原図)。

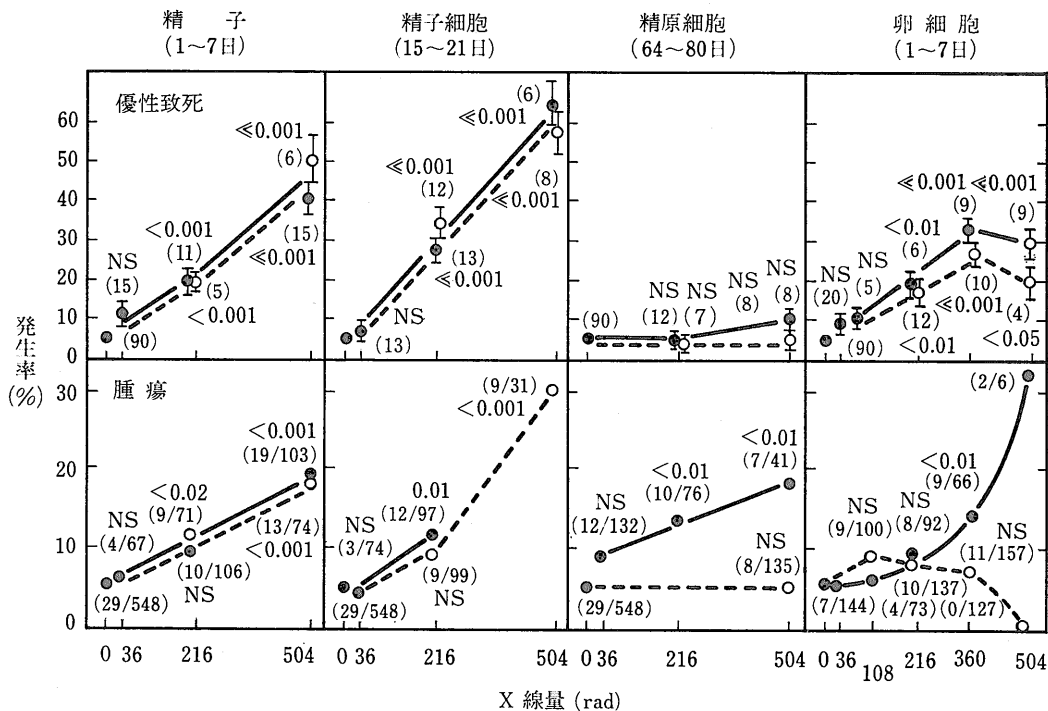


図4 精子、精子細胞、精原細胞、成熟卵でのX線照射によるF₁での優性致死と腫瘍¹⁷⁾。実線は一回照射(72rad/min)。点線は分割照射(36rad 2時間間隔)。

細胞期, 精子細胞期, 成熟精子期, あるいは卵子の各成熟期にX線を照射した。これら照射を受けた性細胞より由来したF₁について出生前には, 優性致死, 及び, 奇形, 出生後は, 腫瘍, 奇形及び染色体異常を観察した(図3)。では, その結果を癌を中心にまとめてみる。

2. 精細胞, 卵細胞の癌突然変異感受性.

オス ICR マウスの成熟精子期(交配の1~7日前)精子細胞期(15~21日前)及び精原細胞期(交配前64日以上)にX線を照射し, 非照射のメスマウスと交配した。F₁を生後8ヶ月で屠殺し, 腫瘍を検出した。その結果を図4に示した。誘発された腫瘍の約90%は肺腫瘍であり, 他に卵巣腫瘍, リンパ性白血病などが発生している。成熟精子期, 精子細胞期, 及び, 精原細胞期に, 36, 216, 又は504 rad のX線を照射した。F₁での腫瘍発生率は, 図の如く, 成熟精子期, 及び精子細胞期に照射した場合は, 直線的に増加し, 504 rad では, 約30%の高値を示した。一方, 精原細胞期に照射した場合は, 精子期, 精子細胞期程, きれいな線量効果曲線は示さなかったが, F₁の肺癌発生率は線量とともに上昇している。しかし発生率は, 減数分裂後の精細胞の約1/2であり, 低い感受性を示した。卵細胞に関しては, 排卵よりさかのぼること4週間以上たって正常オスと交配しても子供は出来ない。そこで, 排卵前1~7日の卵にX線を, 36, 108, 216, 360, 及び504 rad 照射した。F₁での腫瘍発生率は, 108 rad まで非照射の場合と差がなく, 成熟期は, X線に対し抵抗性を示している。しかし200 rad をこえると急激に, 腫瘍発生率は上昇した。卵細胞は, 全て低線量のX線に抵抗性を示すのかというと, そうでなく, もっと若い卵細胞(排卵前8~28日)に, 照射すると極めて高頻度に, F₁に腫瘍を誘発する。

3. 修復能^{15,17,18)}

F₁での腫瘍発生を基準にして考えると精原細胞, 成熟卵は, 何となくX線に対し抵抗性を示しているようである。これは何故なのか知るために, X線を少量ずつ分割して照射してみた。実際には, 36 rad ずつ2時間毎に照射した。その結果は, 図4の点線によって, 一回照射の場合と比較

して示されている。精子期, 精子細胞期では, 分割照射しても, 1回照射の場合と全く腫瘍発生率には差はなかった。しかし, 精原細胞, 成熟卵に分割照射した場合は, F₁には腫瘍は誘発されなかった。即ち, 精原細胞, 及び成熟卵は, 強い修復能をもっていると考えるのが妥当である。

表3 マウスでの放射線誘発突然変異と腫瘍との比較^{15~21)}

	腫瘍 突然変異*	
感受性		
精子と精子細胞	卅	卅
精原細胞	卅	卅
卵細胞	卅	卅
分割効果		
精子と精子細胞	—	—
精原細胞	+	+
卵細胞	+	+

* 特定座位及び優性骨格突然変異

以上の結果を, 表3にマウスでのX線誘発突然変異と比較して示した。放射線誘発突然変異に関しては, 米国オークリッジ国立研究所の W.L. Russell 博士らによる膨大な資料がある。広島, 長崎の原子爆弾投下後, いち早くその生物効果を研究するため, 巨額の費用を注ぎ込み, 百万匹近いマウスを用いてなされたものである。表3より

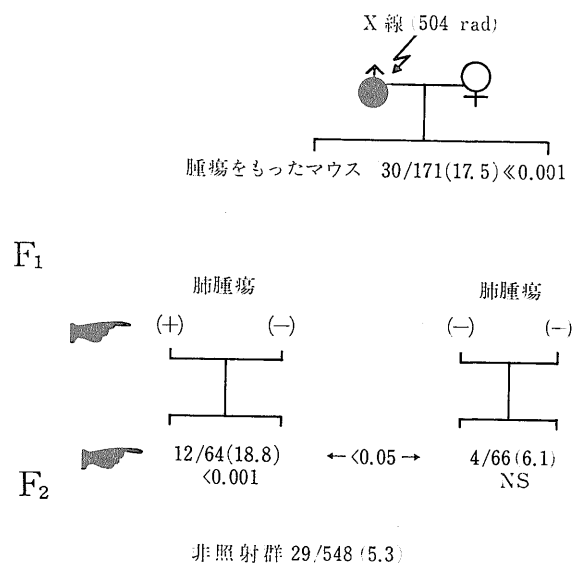


図5 性細胞へのX線照射によりF₁に誘発された肺腫瘍の遺伝性¹⁷⁾

性細胞の照射時期と感受性の差、及び、分割効果の有無をみても、F₁における放射線誘発腫瘍と突然変異は、極めて似ていることがわかる。

以上の結果は、F₁に腫瘍を誘発した性細胞の変化は、突然変異様のものであることを示唆している。

4. 誘発肺腫瘍の遺伝性^{17,18)}

性細胞のX線による変化の遺伝性を明確にするために、図5に示した方法で実験を行った。先ず、精子細胞期にX線504radを一回照射し、正常メスと交配し、F₁を作成する。F₁には、当然ながら、高率に腫瘍が発生する。F₁を屠殺する前に、無作為にオス、メスを交配し前もってF₂を作っておく。F₂作成後、その親であるF₁を解剖し、肺腫瘍をもつかどうか調べた。F₂をも解剖してみると親(F₁)のいずれかが、肺腫瘍をもっている場合は、F₂に高率に肺腫瘍が発生しているが、親(F₁)のいずれもが肺腫瘍をもっていない場合は、F₂の肺腫瘍の頻度は低く、非照射の場合と有意の差がない。即ち、次世代に腫瘍を誘発する性細胞の変化は優性に遺伝していることがわかる。これは別に、X線に限られたことではない。化学物質であるウレタンや4NQO(4-nitroquinoline 1-oxide)を性細胞に作用させた場合でも、同じような結果となった。即ちウレタン及び4NQOをオスに作用させF₁を、F₁よりF₂を作成したところ、F₂には、親(F₁)のいずれかが肺腫瘍をもっていた場合のみ、20~25%の頻度で腫瘍が発生した。更に、F₂オスを正常のメスと交配しF₃を作ったところ、そのF₂が腫瘍をもっている場合のみ、約25%の頻度でF₃に腫瘍が発生している。以上の結果から、約40%の浸透率で優性に遺伝していることがわかった(表4)。

表4 X線, ウレタン, 4NQOの性細胞への作用によりF₁に誘発された腫瘍の遺伝性の解析¹⁸⁾

親(F ₁)の形質	精子細胞への作用		
	X線	4NQO	ウレタン
+×-	15/76(19.7)*	7/28(25.0)†	4/19(21.2)
-×+	4/69(5.8)	5/103(4.9)	9/113(8.2)

* P<0.05, † P<0.01

5. 他の突然変異との比較^{19~22)}

では、今までわかっているマウスの突然変異と比較して、全く疑問は残らないだろうか。まず倍加線量を比較してみる。癌突然変異の場合は約50radである。もっとも、これは浸透率を補正した値であるが、表5に示した他の4つの突然変異

表5 他のマウス突然変異との比較²³⁾

突然変異	倍加線量(R)
腫瘍	50
半不妊	31
特定座位	32
優性骨格	26
劣性常染色体致死	51

と大差はないことがわかる。しかし、最も大きな違いは、腫瘍発生率である。これがべらぼうに高い。1rad当りの誘発頻度で比較してみる。マウスでの突然変異の代表として優性骨格突然変異をえらんでみた。その1rad当りの頻度は2~4×10⁻⁵であり、腫瘍突然変異(3~5×10⁻⁴)は約10倍の高率である。優性骨格突然変異の代りに、特定座位劣性突然変異を例にとると、実に100倍も高いことになる。私の実験では、腫瘍の他に、奇形も観察しているのであるが、奇形の方の1rad当りの頻度は優性骨格突然変異と全く同じであるから、癌突然変異が特異的に頻度が高いことは、まちがいないようである。何故なのか、この問題は、今、触れるのをやめる。それよりも、次世代に腫瘍をつくる性細胞の変化“癌突然変異”とは、どんな性質なのかさぐってみよう。

6. 癌突然変異の性質^{23~25)}

性細胞におこった変化を調べると言っても、生

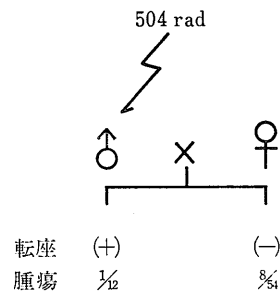


図6 F₁での腫瘍と転座の相関^{15,18)}

きた動物を使った研究である。そう簡単にはゆかない。まずはX線誘発遺伝障害と腫瘍の関係を調べてみた。X線は、図4に示した優性致死及び腫瘍の他にF₁に奇形や染色体の転座を高率に誘発する。性細胞にX線を照射しておこった変化であるから、全身同じ変化をもっている。従って、直接の相関がわかる。そこで、性細胞の遺伝子変化の大きさを知るために、転座と腫瘍の関係をまとめたのが図6である。X線504radを精子細胞期に一回照射し、F₁での腫瘍とF₁の性細胞での転座をしらべた。一般の予想に反し、転座をもったF₁でも、転座をもたないF₁でも、腫瘍発生率は全く差がなかった。性細胞での転座は、骨髓細胞ほど細かい解析は出来ないが、素人でも見まちがうことがない。どうも腫瘍突然変異の原因となる性細胞の変化は、染色体レベルの眼で見えるような大きな変化ではないようである。更に、この事実を支持するような結果が得られた。X線のみでなくウレタンも、性細胞に作用させるとF₁に腫瘍や奇形が同じように誘発されるのである。ところが、ウレタンではF₁に優性致死(大きな染色体損傷による)や転座は、全く誘発されないのである。このX線とウレタンの性細胞障害の差を、遺伝学的方法により、もって客観的に調べてみた。その結果を図7と表6に示した。ウレタンは、

表6 ウレタンガス及びγ線をショウジョウバエ精子に作用させた時の転座の誘発²³⁾

オスへの作用原	調査数	転座の数			計 (×10 ²)	頻度 (×10 ²)	P
		T (2;3)	T (Y;2)	T (Y;3)			
ウレタンガス							
3.5 hr	590	1	0	0	1 (0.17)	NS	
5.5 hr	494	1	0	0	1 (0.20)	NS	
5.5 hr (stored)	464	0	0	0	0 (0.0)	NS	
γ線 (¹³⁷ Cs)							
1,000 R	442	2	1	2	5 (1.13)	NS	
2,000 R	452	19	4	5	28 (6.19)	≪0.001	
対照	367	0	0	0	0 (0.0)		

Ames テスト等 *in vitro* の系では、どんなに細工をしても突然変異を誘発することができない。しかし、ウレタンは、ショウジョウバエでは、強力な変異原であることがわかった²³⁾。図7は、ウレタンガスをショウジョウバエのオスに吸入させ、メスと交配し、Muller-5法で、劣性致死突然変異を検出した結果である。ウレタンガスの吸入時間を長くすると、それに比例して、突然変異の頻度も上昇する。その最大頻度は、実にγ線の2,000Rに相当する。ウレタン水溶液を飲ました場合でも同じ結果である。尚、ウレタンにより誘発された突然変異は、相補性試験により、全て1つのシストロンに限局したものであることがわかった。即ち、遺伝子突然変異と考えてきしつかえないと思う。マウスでも調べることができるとよ

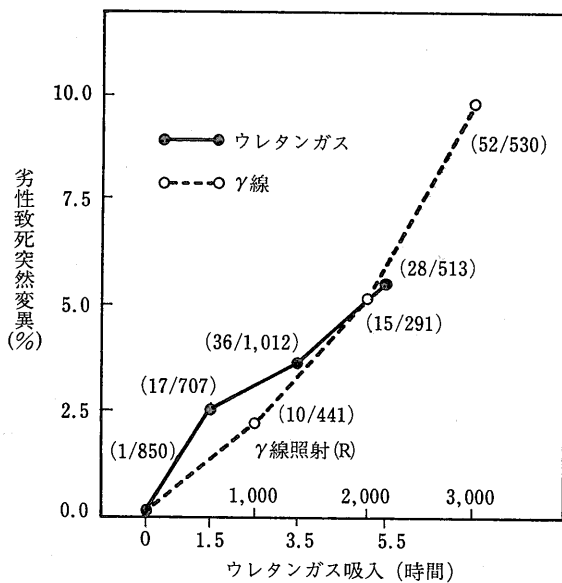


図7 ウレタンガス及びγ線をショウジョウバエ精子に作用させた時の劣性致死突然変異²³⁾

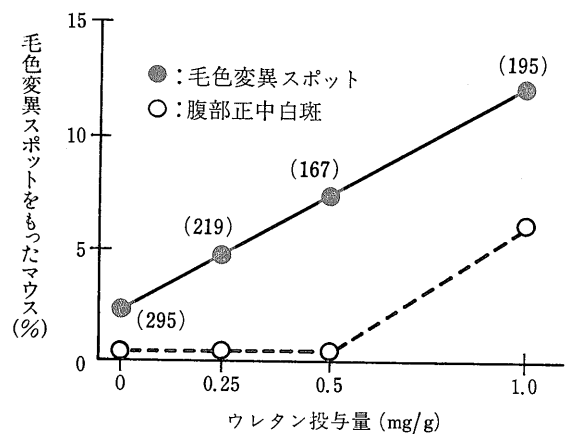


図8 ウレタンによるマウス体細胞突然変異の検出²⁴⁾

いのだが、何しろ、数十万匹のマウスを必要とするので、不可能である。一応、マウス体細胞突然変異検出法で調べたのでは、図8の如く、強力な変異原性を示した^{24,25)}。ところがである。表6を見てもらおう。これは、ショウジョウバエにX線、又は、ウレタンを作用させた後に、転座を遺伝学的方法で検出したものである。ウレタンガス吸入5.5時間とγ線2,000Rは大体同じ頻度(5%)で突然変異を誘発するのであるが、表4の如くウレタンは、X線の30分の1しか転座をおこさない。このように、ウレタンは、遺伝学的方法で調べても、染色体レベルの異常は起こさず、相補性試験の結果にあわせると、少なくとも、ウレタンの作る傷の大きさは、X染色体の0.1%以下である。顕微鏡下で見えなくても当然である。

7. 突然変異だけで癌になるか²⁶⁾

もし、癌突然変異が本当であるとすれば、性細胞に起こった変化であるから、マウスの全ての細胞が同じ変化をもっているはずであり、全身、癌だらけになるはずである。しかし、肺でみると、 10^7 個も幹細胞があるのに、せいぜい1-2個の腫瘍ができるだけである。しかも、浸透率も40%位しかない。浸透率は、マウスが年をとるとともに上昇することから考えて、癌突然変異だけでは癌化せず、生後、種々の環境因子や老化等が加わって初めて癌化すると思われる。この仮説を

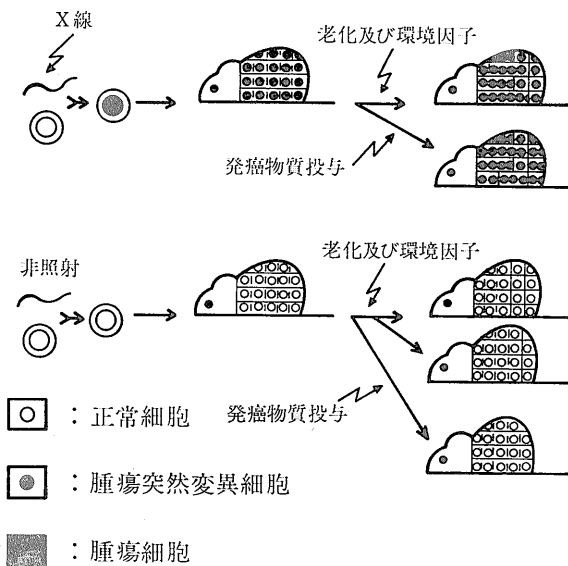


図9 癌突然変異モデルの模式図²⁶⁾

図9に模式化して示した。もし、この考えが正しいければ、癌突然変異の起こったマウスに、生後、発癌物質、又は、プロモーターと言われている物質を作用させれば、肺は腫瘍だらけになるはずである。事実、ウレタンを0.45mg/g・体重を生後21日目に皮下注射してみると、正常(腫瘍突然変異を誘発していない)マウスでは、平均約3個であるのに、性細胞にX線照射した場合は、F₁に平均約18個も腫瘍をもったマウスがあらわれる²⁶⁾。しかも、その頻度が高く、X線照射のみで、ウレタン後処理をしなかった場合の2.4倍となっていた。即ち、ウレタン後処理により、浸透率が上昇し、腫瘍の“cluster”をもったマウスが出現したわけである。これは、正に、癌化のイニシエーションとプロモーションそのものをみているようである。もっとも、この実験系の場合、性細胞に起こった変化であるから、癌突然変異そのものは、純粹のイニシエーションと考えられ、これまた純粹のプロモーター検出にも役立つだろう。と言っても、腫瘍突然変異が逆にプロモーション過程の変異であって、ウレタン後処理の方がイニシエーション過程の体細胞変異を起こしたのだとしても、必ずしも馬鹿げたこととは言い切れない。少なくとも、同一個体に、二種の化学物質を作用させて、「これはイニシエーター、あれはプロモーターだ」などと騒いでいることを思えば、はるかに賢明である。

8. 疑問点

まず第一に、この発見が本当かどうかである。この発見の真偽に関しては、米、英、独で追試が大々的になされているから、いずれ判明する。我々も、他の系統のマウス及び他の腫瘍で、確認を急いでいるが、何としても研究費と時間がかかりすぎる。次に、頻度が非常に高いことである。この現象を突然変異として説明するのに多少の無理を生じるが、逆に放射線及び環境有害物質のヒトへの危険度推定には極めて重要な問題であると同時に、高感度遺伝障害検出法としての意味をもつことになる。何故頻度が高いかについては、多くの人が論評している。現時点では、根拠を持たぬ推測にしかすぎないが、癌発生の本質に触れることなので、最後に私見を述べてみる。

おわりに

小児癌の根源を絶とうと意気込んで仕事を始めてみたが、でき上がったものは、ヒトの小児癌とは全く異なるものであった。又、研究も当初の目的と全く違った方向に進んでしまった。しかしここで、我々の研究も含めて発癌研究全体を見わたしてみても、通常我々が行う発癌実験は、用いたマウスに自然発生する特定の腫瘍の頻度を増やしているだけである。たとえ、性細胞に遺伝的変化を誘発して、次世代に癌を作ってみても、やはり発生してくる腫瘍の大部分は用いた系統独自のものであった。これは逆に、発癌の本質をついているとしか思えない。癌突然変異としては、頻度が高すぎることも含めて考えると、たとえ性細胞に作用させた場合ですら、外的要因はヒトを含め動物の種及び系統に特異的に潜在する癌遺伝子の様なものの抑制を取り去ったと考えるが妥当ではないか。おそらく、それら癌遺伝子と考えられるもの(本来細胞は無限に増殖するものである)を regulate する部位に関する DNA 鎖の deletion (DNA レベルの話で、染色体レベルの目で見える大きなものではない)が原因とすれば、X線を性細胞に照射した時に高頻度に子孫に癌の発生したこともうなずける。長い間、こう言う仕事をしていると、癌を好発する変異株も、いくつか誘発できた。しかし、これを維持し、系統化し、癌の本質を究めるまでにはまだ長い道のりがある。

この様な泥臭い仕事を紹介しても、分子生物学全盛の現在、若い方々はあまり興味を持たれないことだろうし、こんな能率の悪い仕事で、一生をだいなしにさせようとも思わない。40才を過ぎると体力も急激に劣えるもので、何度も、こんな泥臭い仕事は止めようと思ったが、17年前、助けることの出来なかった子供達の顔を思い出しては、気力をふるい起こしている。現在研究生や優しいお嬢さん達に助けて頂いて、何とかこの仕事を続けている。もし、本文中に何か役に立つことでも見つけられたら、この種の仕事は今のところ世界に一つしかないので、是非利用して、大いに伸ばしてほしい。

この総説のなかに用いられた資料は全て、文部省科

学研究費、日産学術研究助成金、武田医学研究助成金、放射線影響協会研究奨励助成金の補助を受けてなされたものである。本論文執筆に際し、兵庫医大第一外科豊坂昭弘博士、多田英子及び田中佐和子嬢の協力に感謝する。

文 献

- 1) Hirayama, T.: Descriptive and analytical epidemiology of childhood malignancy in Japan. In: Recent advances in managements of children with cancer, pp.27-43, Tokyo, The Children's Cancer Association of Japan, 1979.
- 2) 野村大成: 経胎盤発癌. 眼で見るページ. 代謝 17, 1980.
- 3) Nomura, T. and Okamoto, E.: Transplacental carcinogenesis by urethan in mice; teratogenesis and carcinogenesis in relation to organogenesis. Gann, 63: 731-742, 1972.
- 4) Nomura, T., Takebe, H. and Okamoto, E.: Long retention of urethan transferred into newborns transplacentally: a possible cause of high carcinogenesis. Gann, 64: 29-40, 1973.
- 5) Nomura, T.: Carcinogenesis by urethan via mother's milk and its enhancement of transplacental carcinogenesis in mice. Cancer Res., 33: 1677-1683, 1973.
- 6) Nomura, T.: An analysis of the changing urethan response of the developing mouse embryo in relation to mortality, malformation and neoplasm. Cancer Res., 34: 2217-2231, 1974.
- 7) Druckrey, H.: Specific carcinogenic and teratogenic effects of indirect alkylating methyl and ethyl compounds and their dependency on stage of ontogenic developments. Xenobiotica, 3: 271-303, 1973.
- 8) Herbst, A.L., Scully, R.E. and Robboy, S.J.: Prenatal diethylstilbestrol exposure and human genital tract abnormalities. NCL Monograph, 51: 25-35, 1979.
- 9) Nomura, T.: diminution of tumorigenesis initiated by 4-nitroquinoline 1-oxide by post-treatment with caffeine in mice. Nature (Lond.), 260: 547-549, 1976.
- 10) Nomura, T.: Mutagenesis, teratogenesis and carcinogenesis: evidence obtained by caffeine post-treatment after carcinogens. In: L. Severi (ed.), Tumors of early life in man and animals, pp.821-842. Perugia, Italy: Grafica de Salvi & Co., 1978.
- 11) Nomura, T.: Timing of chemically induced neoplasia in mice revealed by the antineoplastic action of caffeine. Cancer Res., 40: 1332-1340, 1980.
- 12) Nomura, T.: Comparative inhibiting effects of

- methylxanthines on urethan-induced tumors, malformations, and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Res.*, 43: 1342—1346, 1983.
- 13) Nomura, T., Hata, S., Enomoto, T., Tanaka, H., and Shibata, K.: Inhibiting effects of antipain on urethane-induced lung neoplasia in mice. *Br. J. Cancer*, 42: 624—626, 1980.
 - 14) Nomura, T., Enomoto, T., Shibata, K., Kanzaki, T., Tanaka, H., Hata, S., Kimura, S., Kusafuka, T., Sobue, K., Miyamoto, S., Nakano, H. and Gotoh, H.: Antiteratogenic effects of tumor inhibitors, caffeine, antipain, and retinoic acid in mice. *Cancer Res.*, 43: 5156—5162, 1983.
 - 15) Nomura, T.: Changed urethan and radiation response of the mouse germ cell to tumor induction. In: L. Severi (ed.), *Tumors of Early life in man and Animals*, pp. 873—891. Perugia Univ. Press, Perugia, 1978.
 - 16) Nomura, T.: Transmission of tumors and malformations to the next generation of mice subsequent to urethan treatment. *Cancer Res.*, 35: 264—266, 1975.
 - 17) Nomura, T.: Role of DNA damage and repair in carcinogenesis. In: T. Sugimura, S. Kondo and H. Takabe (eds.), *Environmental mutagens and carcinogens*, pp. 223—230. Liss, New York, 1982.
 - 18) Nomura, T.: Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumors and anomalies in mice. *Nature (London)*, 296: 575—577, 1982.
 - 19) Ehling, U. H.: Dominant mutations affecting the skeleton in offspring of X-irradiated male mice. *Genetics*, 54: 1381—1389, 1966.
 - 20) Russell, W. L., Russell, L. B. and Kelly, E. M.: Radiation dose rate and mutation frequency. *Science*, 128: 1546—1550, 1958.
 - 21) Russell, W. L., Russell, L. B. and Kelly, E. M.: Dependence of mutation rate on radiation intensity. *Int. J. Rad. Biol.*, (Suppl.): 311—322, 1960.
 - 22) Lünig, K. G. and Searle, A. G.: Estimates of the genetic risks from ionizing irradiation. *Mutation Res.*, 12: 291—304, 1971.
 - 23) Nomura, T.: Potent mutagenicity of urethan (ethyl carbamate) gas in *drosophila melanogaster*. *Cancer Res.*, 39, 4224—4227, 1979.
 - 24) Nomura, T.: Comparative inhibiting effects of methylxanthines on urethan-induced tumors, malformations, and presumed somatic mutation in mice. *Cancer Res.*, 43: 1342—1346, 1983.
 - 25) Nomura, T., Shibata, K., and Hata, S.: A method to detect tumors and presumed somatic mutations in mice. *Cancer Letters*, 18: 131—135, 1983.
 - 26) Nomura, T.: X-ray-induced germ-line mutation leading to tumors its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutation Res.*, 121: 59—65. 1983.