

金沢大学サテライト・プラザ ミニ講演

日時 平成16年8月28日(土) 午後1時~2時30分

会場 主会場 : 金沢大学サテライト・プラザ講義室 (金沢市西町教育研修館内)

受信会場 : 寺井町立図書館

**演題 : 「遺伝子の傷と発がんーがんは予防できるか?ー」**

**講師 : 松永 司 (金沢大学自然科学研究科薬学系教授)**

(松永) 皆さん、こんにちは。松永と申します。よろしくお願ひいたします。

本日のタイトルは「遺伝子の傷と発がん」ということで、「がんは予防できるか?」というサブタイトルをつけています。「遺伝子」と「がん」が本日のキーワードになるわけですが、がんという怖い病気を予防できるかということについて考えてみたいと思います。それと、我々は薬学にいる以上、それを治すということも当然考えているわけですが、どちらかというところでは非常に基礎的な、なぜがんができるかということの研究をしています。そういうことが分かることによって、がんの正体というのはどういうものか、どのようにして変化してがん細胞が生まれてくるか、それがやがて治療等にも応用できるものと考えておまして、今日はその基本的なところについてお話ししたいと思います。

## 1. 疾患別死亡率の推移 (昭和5年~平成12年)

これは1930年から2000年までの各年における疾患別死亡率を示していますが、がんというのはどんどん死亡率が上昇していて、1970年代後半を境に、今、日本の中で死因の1位になっています。ほかの病気が医学の発達とともに治るようになってきているということと逆相関で増えているということになるわけですが、こういうがんがなぜ起こるかということこれから考えていきたいと思っています。

## 2. 「がん」はあらゆるところにできる

がんは体の中のいろいろな臓器、いろいろな組織で発生します。日本でいちばん多いのは、最近だんだん減少しているのですが、胃がん。それから、肝がん、肺がん、大腸がん。女性の方では、最近特に増えています、乳がん。これらがよく耳にするがんかと思いま

すが、いろいろなところにがんが生じるということが、これを見ていただければ分かると思います。

### 3. 人間の体は 60~100 兆個の細胞からできている

なぜいろいろなところに行けるかという、結局、がんというのは細胞の病気です。これが細胞の模式図ですが、こういう細胞が 60~100 兆個 (約 80 兆個) 集まることによって人間の体を構成しています。それらが皮膚の細胞、骨の細胞、血球系の細胞など特別な機能を持った細胞に分かれて、それぞれの役割を果たしながら全体として人間の体というものを構成し、我々はそれによって生きることができるということになります。今回の話もこの細胞の話がよく出てきますし、もっと言えば、細胞の中もう少し細かい分子の話が出てきますので、大きい人間から一つの細胞を取り出してきて、その中で起きていることをご説明していきたいと思います。僕らの研究のテーマも、こういう全く見ることもできないような非常に細かいものを解析するというを日ごろやっておりますが、そういうお話になります。

この細胞の中で大きく注目すべき場所として、核というものが真ん中のところに丸くあります。1 個の細胞は、核と細胞質という二つのコンパートメントに分けることができるわけですが、この核というのが非常に重要な部分で、この形、それから核というものを記憶ください。

### 4. シャーレの中で培養している細胞を顕微鏡で覗いてみましょう

細胞を取り出してきて、その細胞をシャーレの中で培養してやることができます。培養液という非常に栄養に富んだ溶液を加えることによって、シャーレという容器の中で細胞を飼ってやることのできるわけです。そうすると、その栄養を取り込みながら、細胞は増殖して増えていきます。この平べったいのが 1 個の細胞です。先ほど丸で示していたものですが、シャーレの中で飼ってやると、このような平べったい格好をしています。

よく見ると、真ん中に少し丸い部分がありますが、これが核です。それから、平べったい細胞に加えて、時々丸い細胞がありますが、これは分裂しようとしている細胞です。この細胞がやがて二つに分裂して、そのあとまた平べたくなっていくということで、これが 1 日、2 日、3 日とたちますと、だんだんすき間がなくなって細胞が増えてくるわけです。このように、細胞を取り出してきてシャーレの中で飼うことによって、ここでいろいろ

ろな実験をすることが可能になります。人の体を使ってやるということができないわけですから、そういう組織培養のテクニックというのは非常に重要です。

## 5. 細胞の核に穴を開けると繊維状の物質が出てくる

細胞の核を少し傷つけてやると、繊維状のものが出てきます。この繊維状の物質がデオキシリボ核酸（DNA）です。DNAは本来核の中に納められているのですが、核に穴を開けることによって漏れ出てきたということです。今回、「遺伝子」というのが一つのキーワードですが、その遺伝子とDNAというのは非常に深い関係があります。

## 6. DNAの二重らせん構造

DNAがどういう構造をしているかという、2本の鎖がくっついて、かつ、右回りにらせん状にねじれています。これをDNAの二重らせん構造といいます。この2本の鎖がなぜ一緒になってらせんを作れるかという、この鎖の内側に飛び出している、例えばA（アデニン）という物質とT（チミン）という物質はお互い非常に仲がよくて、手をつなぎやすいということが知られていて、それによってこの二つの鎖につながります。また、C（シトシン）とG（グアニン）も非常に仲良しなのです。ただ、TとCとかTとGというのは非常に仲が悪いので、手をつながない。こういう特異性で両者の鎖が引き合って、その結果、こういう二重らせんを作ることができるということです。

ただ、これはお互いが手をつないでいるだけです。何か刺激を与えてやると簡単に手を離します。ですから、この2本の鎖というのは一本一本にばらしてやるのが可能です。このような、特異的に二つがくっつき、またあるときには一本一本にほぐれるという性質が、後々非常に重要になってきます。ここでは、AとT、CとGというのが結合しやすい、手をつなぎやすいということをご記憶いただければと思います。

## 7. DNAの二重らせん構造の発見（1953年）

その二重らせんの構造というのは、ワトソン、クリック、ウィルキンスという人たちが発見しまして、「Nature」という非常に権威の高い雑誌の1953年の4月25日号に発表しています。このときに、DNAというのは二つ結合して二重らせんを作っているということ初めて見いだしたわけですが、後に、1962年にノーベル生理学医学賞を受賞しています。つい最近、クリックさんが亡くなられたということが報道されていましたが、こういう人々

によってDNAの構造が明らかにされたのが1953年、今から51年前で、去年ちょうど50周年のいろいろな行事が行われました。この1953という数字も覚えておいていただければと思います。

## 8. 1個の細胞がもっているDNAの全長は？

このように、一つの細胞の核の中にDNAというものが入っている。それは電子顕微鏡で見ると繊維状に見えます。もっと細かいレベルで見ると、チミン、シトシン、アデニン、グアニンという物質が手をつなぎ合っているということですが、では、一つの細胞にどのぐらいのDNAが入っているのでしょうか。0.06mm、つまり1mmの100分の6というのが細胞の核の直径で、そこに二重らせんのDNAが入っているわけですが、どのぐらいの長さがあると思われますでしょうか。

なんと2mあります。直径が1mmの100分の6という球の中に、長さにして2mのDNAがどう入っているかというのは非常に不思議なところですが、こういうものを1個の細胞が持っている。そういう細胞が80兆個ぐらいあるわけです。ですから、体全体で言うと「2m×80兆」というすごい量のDNAを持って生きているということになります。

## 9. ヒトゲノム解読完了

2003年の読売新聞の4月15日付の朝刊に、ヒトのゲノムの解読が完了したということが載りました。前日の14日に日米欧の首脳がそういうことを発表したということですが、先ほどお見せしたように、この分子レベルで生命現象に迫る研究は、ちょうど50年前の1953年4月、米英の研究者がDNAの二重らせん構造を解明したことから新たなスタートを切りました。それがまさに1953年4月25日に出された「Nature」の論文です。それからちょうど50年後にゲノムの解読を完了したということで、ここに合わせるように解読を頑張ったらしいのですが、去年は人類史上すごいことを達成した年なのです。

構成する化学物質の数は約30億7000万個だということで、先ほど二重らせん構造のところ、A、T、G、Cという文字が内側に突き出しているというお話をしましたが、その文字の並びを読んで決めるということがゲノムを解読したということになります。30億7000万ある文字の並びを順番に全部決めるという非常に地道な仕事ですが、それが終わったというのが去年の4月です。

## 10. ヒトゲノムDNAの例

ここにA, T, G, Cという文字が並んでいます。ゲノムというのは核の中にあるDNAの総称ですが, A, T, G, Cの並びがこうなっているというのがヒトのDNAの一部として分かっている、それをお示ししているのですが、ここには文字が約3000書いてあります。ゲノム全体は30億ですから、これが100万ページです。それだけのものを1個の細胞にDNAの情報として持っているということです。

## 11. ヒトの遺伝子の推定総数は約3万2000個

このゲノムの解読というのは、日本では理化学研究所や慶応大学などが参加していますが、全体の6%を解読するのに貢献しているのですが、1番はアメリカで59%ということなのです。

この解読によって、ヒトの遺伝子の推定総数は約3万2000個であろうということが分かりました。A, T, G, Cの30億の並びを読むというのは非常に大きなことで、この解読が終わったことによって、身の回りの生活はこれから大きく変化します。それも少しお話しできたらと思いますが、その中に3万2000個という数の遺伝子があるだろうということが分かってきたわけです。

## 12. ゲノムDNAに潜んでいる遺伝子

その遺伝子というのは何かというと、1個の細胞の中に約2mのDNAがあつて、そこには30億ぐらいのA, T, G, Cがずっと並んでいるわけですが、この一部を拡大して見ていきますと、「遺伝子」と呼ばれる領域があります。今、かりにXと呼んでいますが、そういう領域が2mという長いDNAの中に3万2000個ちりばめられているということです。

## 13. 遺伝子X

これは、先ほども登場した3000個のA, T, G, Cの文字の並びです。これはあくまで仮にですが、こういう赤い線で囲んだところに遺伝子Xがあります。赤い線がないとどこが遺伝子かということは分かりませんが、コンピューターにかけてやりますと、ある程度どこに遺伝子が隠れているかということを推測してくれます。それによって3万2000というものが出てきますが、実際、DNAには「ここから遺伝子です」という標識が立ってい

るわけでもないし、そこだけ特殊な構造をしているわけでもありません。けれども、細胞はどこにどういう遺伝子があるかということを見分けることができるわけです。こういう遺伝子が3万2000個隠れているということになります。

#### 14. 遺伝子の発現（DNAからタンパク質へ）

では、遺伝子というのは何のためのものかということ、DNAから最終的にタンパク質を作る作業を遺伝子発現といいます。そのタンパク質を作るための設計図が書かれている部分を遺伝子といいます。ですから、DNAはずっと長く続いているのですが、あるXというタンパク質を作るための設計図が書かれている領域はここからここという場所があるわけです。そこを遺伝子Xといいます。

#### 15. タンパク質は20種類のアミノ酸で構成される

タンパク質はアミノ酸がつながってできています。アミノ酸というのは、アスパラギン酸、グルタミン酸、アルギニン、リジンから始まってシステインまで20種類あって、こういうアミノ酸がくっついてタンパク質というものを作っているわけですが、タンパク質の種類によって使われているアミノ酸とその並びが異なります。それによって各タンパク質が、酵素であるとか、形を作るとか、いろいろな働きをして細胞が生きている。僕らの体もそれで生きているということで、タンパク質というのは細胞が生きていく上での実働の分子なわけです。そういうアミノ酸が連なってできるタンパク質の設計図がDNAに書いてあるということです。

#### 16. 遺伝子に書かれている設計図をもとにタンパク質が作られる

そうすると、DNAはA, T, G, Cの4種類の文字で書かれていて、タンパク質は20種類のアミノ酸から生まれているということで、ここをどう変換するのか。A, T, G, Cでアミノ酸の並びをどう表記するのかというのが非常に不思議なわけですが、それは後でご説明することにして、DNAからタンパク質を作るときに、実はその間にRNAと呼ばれるものが関与しています。これはなぜかということ、DNAというのは細胞の核の中に収納されているのですが、実際にタンパク質を合成するのはリボソームで、これは核の外にあるわけです。

これを日常生活で考えると、工場があつて、設計図がある。その設計図が1枚の紙切れ

ならいいのですが、非常に分厚い本としてある書庫に納められている。その中のある部分を使って、それを見ながら工場で作りたい。そのときに厚い本を持っていくのは大変ですし、非常に大事なものですから持ち歩くわけにはいかない。それなら必要なページだけをコピーして、そのコピーを工場へ運んで「これを作ってくれ」というのが楽かと思いますが、まさにそういうことをやっています。そのコピーされたものがRNAです。つまり、DNAは長いわけですが、遺伝子と呼ばれているある領域だけをRNAに写し取ってリボソームへ持っていき、それを見ながらアミノ酸をつないでタンパク質を作るといことです。

このRNAはDNAと非常に似たような構造をとっていますが、A、U、G、Cという4種類の文字が使われています。DNAの場合はA、T、G、Cですから、Tの代わりにUという文字を使っているのです。細かいことはお話ししませんが、RNAはTという文字を使えないというふうに理解していただいて、その代わりにUで置き換えているわけです。ただ、性質としては、DNAではAとT、GとCというのが仲良しなわけですが、ここではAとU、GとCが仲良しであるということで、そこは非常に似通っています。

そこで、お手持ちの資料に「クイズ1」というのがあるかと思いますが、こういうDNAの二本鎖があるとします。実際にタンパク質を作る情報が書かれているのは片方のDNAだけなのですが、今、仮に下のDNAにその情報があるとして、それを取り出してきてRNAに写し取る作業を皆さんにやっていただきたいと思います。

先ほどお話ししましたように、DNAではA、T、G、Cですが、写し取るほうのRNAではA、U、G、Cという四つの文字です。Aに対してはU、Gに対してはCというルールを使って、Cに対して何が来るか、Aに対して何が来るかということを書いてみていただけないでしょうか。

(質問者1) UというのはユラシルのUですか、Urine (尿素) のUですか。

(松永) いえ。ウラシル、ユラシルのUです。

(質問者1) ウラシルとは何ですか。

(松永) ウラシルというのはチミンと非常に似た構造なのですが、ピリミジンという骨

格を持った物質です。Urine とはまた全然違うものです。

これは細胞の中で実際に行われていることを実感する上でも役立つかと思って作ってきたのですが、DNAの二本鎖を一本一本にばらして、そこに書かれている文字を見ながらコピーを作る、写し取るわけです。正解を申し上げますと、Cに対してG、Aに対してU、Gに対してCということで、こういうふうにしてRNAという分子が作られます。コピーするというと同じものを作るように思われるかもしれませんが、手をつなぎ合うものを持つてくることによって、上のDNAのTをUに置き換えたものができ上がる。ただ、それをコピーするために、向かいにあるDNAの鎖を利用したということです。このように、GとC、UとAというペアを利用してやることによって、RNAというものを作り出すことができるということです。

この作られたRNAというのは、A、U、G、Cが並んだ構造をとっているわけですが、最初にお話ししたような問題が依然ありまして、この4種類の文字をどのように20種類のアミノ酸に変えるかということです。先ほどのようにDNAからRNAを作ることを「転写」といいますが、RNAからタンパク質を作ることは明らかに言語が異なるわけですから、これを「翻訳」と呼びます。

### 17. 3文字の組み合わせでアミノ酸を表す

A、U、G、Cという4個の文字をどのように20種類のアミノ酸に変えるかということで早見表をお示ししていますが、4対20ですから、1対1ではとても対応できません。例えば2個の組み合わせにしても $4 \times 4$ で16とおおりですから、まだアミノ酸の20には足りない。そこで、生物は賢くて、三つを使えばいいのではないかと。三つで一つの暗号を表すとすれば、 $4 \times 4 \times 4$ で64とおおりできます。そうすると、これはアミノ酸の20という数よりも多いわけですから、それでやっとならざるを得ないということです。

例えば、UUUやUUCはフェニルアラニンというアミノ酸に変換する。UUAやUUGはロイシンというアミノ酸に対応する。こういうことをいつしかルールとして作りあげてきたのです。64のほうが20より多いわけですからダブってくるものもあるわけですが、その中で三つだけアミノ酸と対応しない暗号があります。UAA、UAG、UGAというのは「終止」と書いてありますが、対応するアミノ酸がないのです。ということは、そこでタンパク質の合成をやめなさいという信号になります。そうでないとずっと作り続けることになりますので、こういう組み合わせのどれかが出てきたら、そこでタンパク質の合

成をやめましょうということです。

そこでまたクイズの続きです。先ほど書いていただいたものを翻訳していただきたいのですが、まず、このA, G, C, Uの並びを三つずつグループにしてみてください。そして、GUCというのはどういうアミノ酸に対応するかということ、早見表を見てやってみてください。体を作っている細胞の中で、知らず知らずにこういうことが行われているということを皆さんに実感していただきたいのですが、GUCというRNAの配列があると、アミノ酸としては何がくるかということです。

## 18. クイズ1解答

私のやり方が間違っていなければこういうふうになるかと思うのですが、GUCという文字はバリンというアミノ酸に対応し、AUGはメチオニン、CUAはロイシン、UGGはトリプトファン、GUCはバリン、UCAはセリンです。そして、UGAは、先ほどお話しした「合成をやめなさい」という三つの信号のうちの一つです。RNAを工場へ持っていきますと、これを見ながら、バリン、メチオニン、ロイシンというふうにあミノ酸を持ってきてつないでいくわけですが、UGAが出てきたら終わりにする。こうやってタンパク質ができ上がって、これが細胞の中に出ていっていろいろな働きを行うということです。

このように、DNAの中にある遺伝子の領域がありまして、それをRNAという分子に写し取って、それを工場へ持って行ってタンパク質を作る。そこで作られたタンパク質が細胞の中で機能する。こういうことをやって、それで細胞が生きていけるわけです。

## 19. 細胞の生活にも1日の周期がある

その細胞の生活をもう少し違う角度から見ると、僕らが1日24時間で生活していますように、細胞の生活にも約1日の周期があります。不思議なことなのですが、やはり24時間を一つのサイクルとしていまして、これを「細胞周期」と呼びます。では、何をもって1日たったか、何をもって1周回ったかといいますと、それは細胞の分裂です。最初のほうでシャーレにくっついていて細胞をお見せしたときにお話ししましたように、丸い細胞というのはこれから分裂する細胞ですが、あの細胞はちょうど分裂期にいて、1個の細胞が二つの娘細胞に分裂するということです。それから、平べったくくっついていたのは、その他の細胞周期にいた細胞です。それを「間期」と呼びます。その中のどこにいた

かは分からないのですが、分裂期以外の間期にいたということです。

このように、細胞は大体1日ぐらいのサイクルで1回分裂し、それぞれの細胞がまた1日ぐらいして二つに分裂します。これが細胞周期の1周に当たるわけです。僕らの体は80兆ぐらいの細胞でできているということをお話ししましたが、一つの受精卵から分裂して80兆になったわけです。そういうふうに、一つの細胞というのは分裂して増えていくという性質があります。

では、この細胞分裂について少し見ていきたいと思いますが、特に核の中にあるDNAがどのように分配されるかということに注目したいと思います。2mという非常に長いDNAが1mmの100分の6という大きさの中に入っていること自身が不思議なのですが、それをまた二つに分けることはもっと不思議なことだと思います。

## 20. 細胞分裂の実況中継

細胞が分裂するようすをビデオでお見せします。細胞がありまして、ちょっと丸っぽくなっているのが核ですが、この細胞は今、間期から分裂する時期に入ってきているところです。この中にひものようなものが見えるかと思いますが、それがDNAが姿を変えた状態で、染色体というものです。今、この1個の細胞が二つに分裂します。そのときに、この染色体がどうなるかを観察してください。

かなり早送りで撮っていますが、DNAが染色体という形になって、これから二つに分かれます。

これは分裂したところです。一つの細胞が二つの細胞に分かれて、ここで間が切れます。これで先ほどの染色体の構造は見えなくなって、普通の核になっているわけです。

## 21. 細胞分裂の際にDNAは何重にも折り込まれる

そういうことを少し分かりやすくご説明したいと思いますが、先ほどはこういう状態で見えていたかと思いますが、これが染色体というものですが、これもやはりDNAのある姿なわけです。どういうふうになっているかというと、最初に説明したDNAの二重らせんがこれです。これがヒストンと呼ばれるタンパク質の周りに巻きついて、これがまた巻いて、これがまた・・・というふうは何重にも何重にも折り畳まれています。実際は1本のひもではなくて幾つかに分かれているわけですが、そういうDNAを二つの細胞に分け与えるというのは非常に至難の業です。

編み物をされる方はそれをイメージをしていただけたらいいと思いますが、毛糸をごちゃごちゃな状態で二つに分けようと思うと、絡まったりして大変です。それを巻いてボールのようにしておくのと二つに分けるのが簡単だと思いますが、まさにそういうことを細胞もやっているわけです。

(質問者1) セントロメア、テロメアというのは。

(松永) テロメアは染色体の末端のほうです。先のほうをテロメアとって、ちょうどXの真ん中をセントロメアといいます。

## 22. 間期と細胞分裂期とでDNAの存在状態は大きく異なる

これが間期のDNA、核を壊したときに出てきている繊維状のもので、その染色体になったものを電子顕微鏡で見ますと、このようなずんぐりむっくりした形になります。これが先ほどのスライドのいちばん下にお示ししてあった形です。こういうDNAが折り畳まれることによって、このように太く見えるわけですが、実際、この中には折り畳まれたDNAが入っているということになります。

先ほどの細胞分裂の動画で見ていただいたときに、両方の細胞に引っ張られていたと思いますが、それは、セントロメアと呼ばれる部分に両側からひもが伸びてきて、ちょうどここで割れて、こちら半分をこちらの細胞に、こちら半分をこちらの細胞へ分けるということをやっています。

## 23. 人間の細胞は22種類の常染色体2本ずつと2本の性染色体をもつ

こういう染色体ですが、2mという長いものが実際は細かい領域に分かれていて、人間の場合は22種類の常染色体を2本ずつ持っています。これは、受精のときにお父さんから来たものとお母さんから来たものが1本ずつで、2本ずつということです。あと、性染色体を2本持っています。これはX染色体とY染色体がありまして、XXだと女性、XYだと男性になるというふうにして性が決定されます。ですから、精子では常染色体22本とXかYのどちらかがセットになったものがあって、卵子のほうは22本とXがセットになったものがある。それが受精することで、22番までが2本ずつと、XとY、あるいはXとXが

組み合わさる。そういうことで、ヒトの細胞の染色体というのは合計 46 本あるということです。

(質問者 1) セントロメアでくびれて、上下左右に切断しますね。

(松永) 左右だけです。上下には分かれませんが。先ほどはこちら側にももう 1 個あったのですが、この間で切れるのです。上下には切れませんが。

(質問者 1) 間で切れるということは、上下にならないのですか。

(松永) 後でお話しするのですが、DNAが複製されると、これと同じようなものがこの横にできるのです。そして先ほどのようなX型になるのですが、ここにあるものとここにあるものは全く同じものが並んでいるのです。本当はこちらだけなのですが、複製によって同じものをこっち側に作る。結局、各部分が対応していますので、この間で切って分けることで、同じものを両方へ渡すことができるということです。

(質問者 1) そのちょん切るときに絹糸を使うということがありますが、生体でもやはりそのような・・・。

(松永) DNAというのは、この中はこういうふうに折り畳まれてつながっているのですが、こちらのDNAとこちらのDNAは全然つながっていないのです。いろいろなタンパク質によって両者が近くにいるだけです。そのタンパク質を分解してやるとうまく両方に分かれるということです。

(質問者 1) クローンのヒツジで成功した Ian Wilmut の前に、デンマーク人が 10 年前に成功しましたね。その人は絹糸を使って細胞をセクションしたのですが。

(松永) ここでは、間にあるタンパク質を分解することで両者を分けるというやり方を細胞はとっています。

そういうことで 46 本あるのですが、通常、一つの細胞は父方と母方の 1 セットずつのゲ

ノムをもらっていて、2倍分のゲノムを持っているということになります。ですから、2mのDNAというのはお父さんとお母さんの両方を合わせた分が2mであって、片方は実は1m分なのですが、その辺は細かい話ですので置いておきます。

#### 24. 細胞分裂の実況中継（その2）

細胞分裂のようすを、もう一回、違う見え方を撮り方でお示しします。今のことを踏まえてもう一回見ていただければと思うのですが、このように、ひものようなものですね。これが本当はX型になっています。よく見ると、間に裂け目が見えているかと思いますが、これがXで表した染色体です。これが1本の染色体、これも1本の染色体になりますが、これが真ん中のほうに集まってきて、セントロメアのところで両側に引っ張るわけです。そのときに間で裂けて、両側に引っ張られることで同じ情報が分け隔てなく二つの娘細胞に与えられます。同じものを分けないと全然違った運命をたどっていくこととなりますので、分け隔てなく同じDNAの情報を与えるということです。

#### 25. 結構忙しい細胞の1日の生活

DNAというのは、通常は繊維状の形をしているのですが、細胞分裂期に来ると染色体の形をとって、二つの細胞に分け与えます。ただ、それがどんどん分裂していくとDNAが半分ずつ減っていきますので、その前に一回DNAを複製してやる必要があります。自分の持っているDNAと同じものをもう1個用意して、それで初めて二つの細胞に分け与えられるわけです。S期と呼ばれる時期に2mのDNAをすべてコピーして、同じものを作る。30億×2のA、T、G、Cの並びを全部写し取るという大変な作業がS期の作業なわけです。ですから、細胞の1日というのはなかなか忙しくて、DNAを一生懸命合成して、それから分裂する。それ以外の時期は、遺伝子からRNAを作ってタンパク質を作るということをやっているわけです。

#### 26. ゲノムDNAの複製

このS期のDNA複製について見てみたいと思います。先ほどお話ししたのは、DNAの情報をタンパク質に変える遺伝子発現ということでしたが、今度はDNA複製です。DNAからRNAを作ることを転写、RNAからタンパク質を作ることを翻訳というのですが、DNAからDNAを作ることは複製といいます。この複製がどのように行われるかと

ということですが、「クイズ2」をごらんください。今度はDNAからDNAを作りますから、A, T, G, Cという四つの文字を使って、それぞれの仲良しを書き込んでいただきたいと思えます。

## 27. クイズ2の解答

先ほどより簡単かと思えますが、上側については、Gに対してC, Tに対してA, Cに対してG, Aに対してTというふうに、下側はCに対してG, Aに対してT, Gに対してCというふうに入れていただくと、実は両者は全く一緒になります。これは当たり前といえば当たり前なのですが、二本鎖のDNAを一本一本に分けて、それぞれ仲良しを入れていくと、文字の並びが全く一緒のDNAができます。こういうことを複製すると思いますが、これが細胞の中で行われているわけです。

全く同じDNAが二つできることとなりますので、片方を一つの娘に、もう片方をもう一つの娘に与えることによって、その二つの娘は同じDNAの情報を持って嫁いでいくことになる。その娘がまた孫を作るときに、もう一回次の細胞周期の中で複製をして、同じものを二つ作ってその孫に与えていく。そういうことを繰り返すことによって、細胞は細胞周期を周りながら分裂し、細胞数を増やしていくわけです。受精卵の状態から80兆の細胞を作り出すときに、それが行われてきたのです。

その情報をもとにタンパク質を合成するわけですから、ここに書かれている文字の並びは非常に重要です。それが正確に書かれていないと、複製するときには作り損ねたり、1個間違えて書き写したりすると、その遺伝子の情報が変化してしまったり、失われてしまうということになります。それが大事な遺伝子の部分であると、そこから作られるタンパク質が十分にできなかつたり、違ったアミノ酸のタンパク質ができたりしてくるということになります。

## 28. 細胞の1日の仕事の二大イベントはDNA複製と細胞分裂

ですから、DNAを複製するS期と、複製したものを二つの娘に正確に間違いなく同じ量ずつ分け与えるということが、細胞にとって非常に大事なイベントなわけです。この正確性がないと、細胞の中の遺伝情報というのは不安定になります。どんどん変化して、複製や分裂を繰り返すたびに大もとと全然違うことが伝わっていくということになって、そうすると、細胞の性質がどんどん変わってくる。それが、もう一つのキーワードである「が

ん化」ということと非常に密接に関係してきます。

## 29. ゲノムDNAに生じるさまざまな傷害

二重らせんのDNAが複製されたり分配されたりするときは、非常に正確でちみつに行われなければいけないのですが、まずDNAそのものが安定である必要があります。しかし、DNAは意外と安定ではなくて、もう少し丈夫にできているとありがたいのですが、実はいろいろな要因で傷つけられます。例えば、DNAが切れるとか、本来DNAの中にUという文字はないのですが、アミノ基が飛ぶという自然に起こる化学反応によってCがUに変わるとか、Gという文字のここが飛んでなくなってしまうとか、隣に並んだTとTが癒着してしまうとか、あらゆる変化が起きます。それぐらい不安定だということです。

そういう要因として、自然の生理条件下でどうしてもある頻度で起きてしまう脱アミノとか酸化反応でできる傷害。それから、太陽光の紫外線を浴びることによって、皮膚にTとTが癒着するという傷害がたくさんできる。あるいは、環境中や食べたものに含まれている化学物質でDNAを傷つけてしまう。それから、電離放射線、例えばX線やγ線でDNAが切れてしまう。天然に存在する自然放射線というのはけっこうあるのですが、当然医療でレントゲン写真を撮ったときも、ごくごく低いレベルですが、ある頻度でこういうことが起きます。

それから、S期で行われるDNA複製のときに、CがあったらG、TがあったらAというふうに合成していくのですが、それがどうしても間違える可能性がある。100%正確ではない。本来Tに対してAがあるのに、Cを間違えて入れてしまったとすると、次の複製のときにCに対してGが入るということで、全然違う文字に書き替えられてしまう。こういう複製の誤りというのも、どうしても起きてしまいます。DNAというのはいろいろなものによって傷害を受けているということで、意外と安定ではないのです。

## 30. 傷ついたDNAの複製

これは傷ついたDNAだと思っていただければいいのですが、Xという本来ない文字が入っていたり、Yという文字が入っていたり、文字がなくなって飛んでいたりします。これを複製しようとするとき、Xのところは何を入れたらいいのか、Yに何を入れたらいいのか、何もないブランクのところは何を入れたらいいのか困ってしまいますね。こういう傷害を持ったときにDNA複製を行うと、傷ついたところの向かいには何を入れていいか

分らないのです。そうすると、そこで止まってしまうということも起こりますし、何か違うものを適当に入れておくということも起きるわけです。違うものを入れて、4分の1の確率で当たるかもしれないし、当たらないかもしれないのですが、やはり間違える可能性があって、情報の読み誤りがここで発生することになります。

### 31. DNAの複製時の誤りから間違ったアミノ酸へ

DNAの複製時における誤りというのは、DNAが傷ついていないときでもある頻度で当然起こるわけですが、傷ついているところでは、より間違ったDNA複製が行われてしまいます。そうすると、その部分の文字が書き替えられるわけですから、突然変異が起きるということになります。文字を三つずつの束にして、「早見表」でアミノ酸に変換するわけですが、例えばいちばん頭の文字がUからCに変わることによって全然違うアミノ酸に対応してしまうわけです。ですから、DNAのたった一つの文字が変わるだけで、それをもとに作られるアミノ酸が違うものになってしまう。そういう変化が遺伝子の中にどうしてもある頻度で起きてしまいます。

### 32. がんは遺伝子の変異によって起こる

実際、がんというのは、遺伝子の変異によって起こります。最初に細胞の病気ということを行いました、遺伝子の病気でもあるわけです。それを示した実験がこれですが、がんの細胞を採ってきて、その中にあるDNAだけを取り出します。DNAを適当な長さに切って、正常な細胞の中にこのDNAを入れてやると、がん細胞のDNAのいろいろな部分がそれぞれ違う細胞に入ることになります。

ある染色液で染めてやると核が染まるのですが、核がまばらにあるような細胞の集団だったのが、このDNAをかけてやると、ある部分に細胞が非常に密集して、こういう細胞が出てきます。正常な細胞からDNAを採ってかけてやるとこういうことは一切起こらないのですが、がん細胞から採ってきたDNAの一部を正常の中に入れてやると、非常に悪い顔をした細胞が出てきます。これは、NIH3T3というもともと正常な細胞にがん細胞のDNAの一部が入ることによって、この細胞ががん化したということです。ですから、DNAはそういう意味で感染するというか、がん細胞のDNAを正常な細胞に入れてやることによって、正常な細胞をがん化させることができる。ということは、がんになっている原因はDNAの中にあるということになります。

繰り返しになりますが、正常細胞から採ってもそういうことは起こりませんから、やはりがん細胞のDNAのある部分に変化して、そのDNAから作られるタンパク質が本来のものとは違うもので、それが悪さをしているということです。

(質問者1) 紫はシアンとは違いますか。

(松永) これは特殊なギムザ染色液というのですが、要はDNAを染色するのです。その結果として核が染まるということです。

(質問者1) ただ見るために染色するということですか。

(松永) そうです。細胞は顕微鏡で見ると透明で何も見えないのですが、染めてやることによって細胞がくっきり分かりますので。

(質問者1) なぜ紫に限定するのですか。

(松永) いろいろな色のものがありますが、僕らが普通に使うのは紫に染まるものです。

### 33. 多段階発がんモデル

細胞ががん化していく上で、そういう変異が何回も何回も起きます。DNAは非常に不安定で、ですから変異して、変異するとがんになるということをお話ししてきました。そういうふうにDNAは意外と不安定なのですが、細胞あるいは体というのは非常にしっかりできていまして、そういうものに対していろいろな防御の仕組みを持っていますので、そう簡単にはがん化しません。がん化するケースというのは、そういう遺伝子の変異が何回も重なる場合です。

例えば、正常の組織のある細胞に、DNAの複製の誤りあるいは傷害によって文字の書き替えが起きたとして、それが原因でほかの細胞よりも増殖・分裂を少し活発に行うようになると、この細胞が過増殖して集団を作るわけです。これはまだがんとは呼びません。しかし、その一つにまた別の変異が起きることによって、そこから作られるタンパク質がまた正常とは違う働きをすると、この細胞はまた少し増殖能力を高めていきます。

それでもまだがんではないのですが、それがまた次に起こるといふふうにして一つの細胞に変異を重ねていくことによって、がん細胞になっていくわけです。

いちばん悪性度の高いがんというのは転移性のあるがんということになりますが、このように遺伝子の変異が重なって、かつ、その遺伝子の変異がその細胞に非常に悪い影響を与える場所に起きた場合にだけこういうことが起きていく。それが重なることによってがん細胞が成長していくのです。通常、正常細胞はシャーレの中にゆったり存在していて、隣の細胞どうしがくっつくともそれ以上増えません。細胞周期を止めて、冬眠状態に入ります。しかし、異常な遺伝子を持って、そこから作られるタンパク質が異常な信号を送り出す細胞は、正常細胞の上に乗ってどんどん増えていくわけです。正常な組織はちゃんとした状態で保たれているわけですが、ある細胞ががん化していくと、自分の仲間を増やすことだけを一生懸命やって腫瘍を作っていく。それによって正常な組織がだんだん機能しなくなって、最終的には個体を殺してしまうということになります。

#### 34. DNA 損傷を修復する反応の例

そういう傷が原因で遺伝子の変異が起りやすくなるわけですが、ただ、細胞はそういう傷を治す力を持っています。DNA上に傷害ができますと、それをちゃんと見付け出して、はさみのようなもので切って、元どおりに埋めて治すという修復の仕組みを持っているのです。ですから、DNAは不安定で壊れやすいと言いましたが、壊れたところはちゃんと治すという仕組みを持っているということです。

(質問者1) あのはさみは、かにはさみとは違うのですか。

(松永) タンパク質がやってきて、そこを切るということです。そういう修復が細胞の中で頻りに働いて、DNAそのものは不安定なのですが、壊れたらそれを治すということに対応しています。こういう修復の仕組みというのは、細胞の中に何重にもあります。

そこからがんの予防という話になりますが、そういう傷がDNAに起こる。あるいは、DNA複製のときに誤りが起きてしまう。それが突然変異になるわけですが、その突然変異があまり重要でない部分に起きる場合もありますし、非常に大事な遺伝子のところに起きる場合もあって、重要な遺伝子のところに起きてしまった場合、がん化への一步を踏み出すことになります。

ただ、一気のがんにいってしまうわけではなくて、その細胞がほかの細胞たちよりも少し増殖を早めて多少やんちゃをしはじめるけれども、そんなに悪いことはしない。しかし、それがまた何か次の変異を起こして、それによってもう少し悪さを増す。そして、次の段階へ、次の段階へというふうにしてだんだん悪くなっていくと、最終的には臓器を殺し、人を殺すということになっていくというのが現在考えられていることです。

### 35. 年齢階級別がん死亡率（平成 11 年）

これは年齢階級別のがん死亡率ですが、人口 10 万人当たりでがんで亡くなる方というのは年齢とともに増えてきます。やはり 30, 40 あたりから増えてくるのですが、若年期にはほとんどありません。先ほどのことから考えていただくと、変異がだんだん重なって、その結果、体の一部の細胞がだんだん変化してくるわけですから、どうしても時間が必要になります。若いときにそういう変異を何回も続けて受けるということは、特殊な状況でない限りありえません。年齢とともにそういう変異がたまってくるということが起こってきます。

実際、寿命が長くなるにつれてがんの発生率は上がってきます。そういう意味で、がんの死因の順位がどんどん上がってきているということになるのですが、細胞レベルでがん化がどうやって起きるかということと、個体レベルでどういうふうのがんが発生してくるかということが、ある程度そこで関連して見えるということと言えます。

### 36. がんの主要部位別死亡率の推移（昭和 45 年～平成 11 年，男性）

では、どういうふうに予防するかということですが、胃がんで亡くなる方は減ってきています。逆に、肺がん、肝がんなど、そのほかのがんが少しずつ増えています。これは胃がんになられる方が少なくなっているということもありますし、胃がんが治るがんで、予後がいいということもあります。

### 37. がんの国別・部位別罹患率（男性）

これは罹患率の地域性を見ているものですが、日本の大阪でがんにかかった人の頻度でいちばん高いのが胃がん、その次が肝臓がん、肺がん、結腸がんという順になっています。アメリカのほうの白人を見ても、いちばん多いのは前立腺がん、それから肺がん、結腸がん、胃がんです。日本は胃がんが非常に多いというのが特徴ですが、これは人種の

問題、民族性の問題なのか、あるいはそれ以外の生活環境によるのかということですが、アメリカにいる日系の方は前立腺がんが1位で、その次が肺がん、それから結腸がん、胃がんということで、要は白人と全く一緒の順位なのです。ですから、人種ではなくて、日常生活、環境というものが大きな要因であると考えられます。

#### 38. がんの主要部位別死亡率の推移（昭和45年～平成11年、女性）

女性の場合、胃がんや子宮がんが減って、特に乳がんが増えてきています。

#### 39. がんの国別・部位別罹患率（女性）

先ほどと同じことが言えまして、日本では胃がんが1位ですが、アメリカの白人の人は乳がんが圧倒的に多い。日系の人は乳がんが多くて、日本でも乳がんがだんだん増えてきています。

#### 40. 主要部位のがんと食物栄養素の関係についての疫学研究のまとめ

やはり食生活などが関係あるということで、食道がん、胃がん、大腸がんといった主要ながんと、食物・栄養素等の摂取の度合いとの関係を見ています。野菜は全般にいい、果物もいいです。肉は大腸がんのリスクを上げる。動物性脂肪酸も上げる傾向がある。塩分は胃がんのリスクを上げます。アルコールは食道がんのリスクが上がるということがいわれています。それから、肥満も大腸がんに影響があるとか、運動するとリスクが下がるということで、やはり日本の食生活がだんだん欧米化していて、それで大腸がんや乳がんが増えている。塩をいっぱい取るような生活がだんだん減ってきて、胃がんも減少傾向にあるということです。

#### 41. 日本における喫煙とがん死亡についての相対リスクと人口寄与危険

それから、たばこのがんに密接に関係しているというのはよくいわれていることで、いろいろな臓器のがんのリスクをどのくらい上げるかということですが、相対リスクというのは非喫煙者と比べた場合の喫煙におけるがんの危険性です。たばこを吸わない人を1としたときに何倍高いかということです。全部位では1.65倍高くなるのですが、いちばん顕著なのは喉頭がんで、32.5倍です。たばこを吸っている人は、たばこを吸っていない人よりそれだけリスクが上がるということです。

人口寄与危険というのは、がん患者の中で喫煙が原因と考えられている割合で、日本の喉頭がんの人の96%は恐らくたばこが原因だと考えられるということです。そういう意味で、たばこもぜひやめられたよろしいかと思えます。

#### 42. がんを防ぐための12カ条（国立がんセンター）

がんを防ぐためには、バランスの取れた栄養を取る。それから、似たようなことを言っていますが、食べ過ぎ、脂肪は控えめに。お酒も程々に。たばこもできたら吸わないように。それから、適量のビタミンや繊維質のものを取る。緑黄色の野菜をたっぷり取る。塩辛いものは少なめに。熱いものは冷ます。それから、焦げの中にDNAをくっつけるものが出てくるといわれていますし、かびの毒素にもやはりDNAを傷つけるものがあります。それから、日光に当たりすぎない。太陽の紫外線はDNAを傷つけます。それから、適度なスポーツでリフレッシュすることでストレスをなくしていくとか、体をきれいに保つということがいわれています。

#### 43. 国立がんセンター

日本のがん研究あるいはがん治療の中心、国立がんセンターのホームページの資料を使わせていただきました。アドレスは<http://www.ncc.go.jp/jp>です。興味がある方、アクセスできる方は、見ていただけるといろいろ細かいことが出ていると思います。

そういうことで、僕らの体というのは細胞から成り立っていて、その細胞の生き方には核の中にあるDNAの情報が非常に大事であるということをお話ししました。そこからタンパク質が作られて、それによって生きているわけですが、その文字が書き替えられることによって、細胞の性質がどんどん変わっていくということです。そういうものが細胞のがん化と密接に関係しているわけですから、その変異をなるべく抑えるようなことをする。要は、DNAを傷つけないようにする。自然にどうしても起きてしまう分はしかたないですから、人工的に起きるようなものはなるべく低くしていただくと、それががんの予防につながるだろうということになります（拍手）。

（質問者2） 遺伝子の変異によってがん化したりすると。しかし、修復するということはまだ人それぞれに違うわけですね。以前聞いたことがあるのですが、中国の鄧小平さん

が80歳ぐらいのときに、自分の健康はたばこをのむことだと言ったそうです。人によって非常に違うわけですが、その修復する力というのは何なのでしょう。

(松永) DNAにできる傷害を修復する能力を僕は持っています。遺伝子レベルの傷害を治す力というのは、先ほどお示したような傷害を取り除くということですが、そういう能力が個人によって違うかという研究はまだ行われていないので、例えばがんになりやすい家系の方はそういう傷を治す力が弱いとかいう相関は全く知られていません。

ただ、もともと先天的な遺伝病でそういう傷を治す力を失っている方がおられるのですが、そういう方は非常に発がんの症状を示されます。先ほど、がんというのは年齢とともに上がって若年期にはないと言ったのですが、そういう患者さんというのは1歳、2歳からがんを発症されるのです。それぐらい我々の細胞は傷を治すということを日常的にやっていて、その力ががんを抑えるのにどれだけ貢献しているかということですね。その治す力がないと、がんは非常に早い時期からできてきます。変異が一気に重なって起こることです。

それは特殊な例ですが、健常な方々の中でも、修復する力が例えば1倍、2倍、3倍ぐらいで違うとすると、それががんになりやすさということと関係するのかもしれない。そういうことは可能性として考えられます。実際そういう研究をされている方はおられますが、まだはっきりしたデータは出ていないというのが現実です。

それが遺伝子レベルの修復ということですが、僕らの体というのは免疫系でパトロールしていて、少し悪くなった細胞は退治してしまうというシステムが働いています。それも全体としてはがんを抑えるということになりますし、遺伝子レベル、細胞レベル、いろいろがんにならないようなシステムを持っているので、そんなに心配なことはないのですが、そういうのが少しずつ積み重なるといことが、がんへ行く危険性を高めるということ。

ですから、最後にいろいろ予防のお話をしましたが、たばこを吸う、吸わないというのは、統計でいくとそうだということであって、個人的にはたばこを吸わないことによってストレスがいっぱいになって、それがかえって違う面で悪い影響を及ぼすということもありうるわけです。ですから、それは一概に言えませんし、それぞれの個人の考え方、生き方だとも思いますが、データとしてはこうなっているということだけは科学的にご紹介いたしました。

(質問者3) がんの転移のことでお聞きしたいのですが、例えば乳がんから肺がんに移ることがありますが、そのときは乳の細胞ががん化したものに行くわけですね。そうすると、肺で増殖するがん細胞というのは、あくまでも乳がんのところから行った細胞が肺の細胞を抑えてそこで増えていると考えていいのですか。

(松永) はい。

(質問者3) 肺についても乳がんの抗がん剤が効くと考えていいわけですね。

(松永) それでけっこうです。がん細胞が血流に乗って流れたときに、肺の血管が細いものですから、そこで詰まって転移するということが多いのですが、原発が乳がんでしたら乳がん由来の細胞としての性質ですから、治療もそれに応じた治療がなされるということです。

(質問者4) ストレスとがんとの関係というのを少しお聞きしたいのですが。

(松永) ストレスによって活性酸素が出て、それがDNAを傷つけるということはいわれています。実際、分子的なところというのは分かっていないと思いますが、一つの原因として考えられるのは、活性酸素の産生は異様にDNAを傷つけるということです。