

## 第6回講義 加齢と関連しておこる疾患その2

癌、心血管障害および脳血管障害は、日本人の3大死因である。ともに、喫煙をはじめとした生活習慣の影響を強く受ける。適正な体重を維持することの重要性が、癌を含めて明らかになっている。

**Key Word:** 癌の定義、微生物と癌、癌遺伝子、癌の予防、動脈硬化、コレステロール  
参考資料

### 1) Robbins Pathologic Basis of Disease 6<sup>th</sup> edition Saunders

癌は、誰にとっても恐ろしい病気であり、癌になることは運命であると考えがちである。しかし、動脈硬化症と同様、生活習慣の影響を強く受ける。

喫煙が、肺癌の強い危険因子であることは、20世紀の後半からわかっていた。しかし、日本で、その本格的な規制が始まったのは、ごく最近である。肥満対策は、他の生活習慣病と同様、癌予防にとっても、重要である(1)。母乳栄養は、母親の乳癌リスクを減らす(1)。

「癌」は一般的には、悪性腫瘍を指す。医学的には、「上皮細胞由来の悪性腫瘍」が癌であり、肉腫、白血病、神経系悪性腫瘍と区別される(2)。日本で最も多い癌は、男性では胃癌、女性では乳癌である(3)。一方、死亡の原因となる癌の第一位は、男性では肺癌、女性では大腸癌である。胃癌、乳癌、大腸癌は、健診による早期発見、早期治療が有効であるのに対し、肺癌に関しては早期発見の難しさ、治療の難しさが、死亡率を高くする要因となる。米国、英国などでは、喫煙率の低下より、肺癌発生が減少してきているが、日本では（喫煙に対する介入が不十分なため効果がまだ出しておらず）依然増加している。米国では、前立腺癌が多く胃癌が少ないといったように、癌の頻度は、国や人種による違いがみられる。ただし、日本でも欧米型の食生活の影響がでてきており、大腸癌、乳癌、前立腺癌は増加している。なお、死亡数割合の推移からは、肺癌、大腸癌による死亡の割合が、男女とも増えている(4)。

癌の多く（例えば、大腸癌や肺癌）は、加齢とともに増加する。このことは、大腸癌が単一の遺伝子の変化で起こるのではなく、複数の遺伝子が、その発生に関わることを示している。細胞が癌化の初期変化を起こしたとき、免疫系の細胞が、攻撃し死滅させることが知られている。このことは、加齢による免疫力の低下が、加齢により癌が増加することに関わっていることを示唆する。癌の原因となる要因としては、喫煙、食事、食品添加物などが関わる生活習慣、男女ホルモンなどが関わる生殖および性、環境的曝露などに関わる職業や地理的要因、そして感染症がある。癌の発生部位をみると、消化器（口から肛門までの消化管）や呼吸器（気管支や肺）に多いわけであるが、この部位は食品や空気といった外界からの刺激と接触することが影響を及ぼすと推測される。感染症も癌の重大な原因であり、癌の10-25%に関係していると考えられている(5)。子宮頸癌については、パピローマウイルスの感染がその原因であることが明らかにされており、そのワクチンが日本でも認可されている（ただし、2009年の時点では、日本では任意接種である）。検査による

被爆が将来の発癌に影響を与えるという報告もされている(6)。CT検査は、胸部レントゲンの撮影と比べると、その被爆量は格段に多い。この報告は米国からされているが、日本でのCTの使用は、米国よりその頻度が多いと考えられる。不必要な検査はしない、特に若年期での被爆はできる限りさけるべきである。

癌の原因が、単一の遺伝子によることもある。よく知られた例としては、乳癌に対するBRCAという遺伝子がある。また、多くの癌で、家族での集積は確かにある。この場合でも、単一の遺伝子の異常ではなく、複数の遺伝的要因がかかわっていることが多いと、考えられる(高血圧やII型糖尿病でも同じである)。多くの場合、環境的な要因が複数の遺伝子に変化を与えることで、正常細胞と異なる能力をもつ癌細胞が形成される。環境要因が影響することは、日本人が米国へ移住すると、罹患する癌の種類が変わり、その子供の代では、さらに米国人に多い癌が増えてくるといった調査でも明らかにされている。「癌遺伝子」とは、細胞を癌化させる遺伝子であるが、このような遺伝子の「もととなる」遺伝子は正常細胞がもっている。RASという有名な癌遺伝子を例にとると(8)、その産物は、細胞の増殖に作用する分子(G蛋白質)である。増殖因子が細胞に作用すると、細胞は一定回数、増殖する。しかしながら、RAS遺伝子にある変異がはいることで、この増殖シグナルが、増殖因子の受容体への結合と無関係に持続する。つまり、自己増殖能の獲得がおこる(9)。癌細胞が転移するためには、組織を分解しながら遊走し、転移先で自己を栄養するために血管を新生する、等の複数のステップがある(10)。癌の発生を抑制する機構としては、アポトーシスというメカニズムや癌抑制遺伝子がある。2009年の医学生理学賞は、テロメアの発見に授与された。細胞は一定回数分裂すると、分裂を止めアポトーシスをおこし死んでいく。テロメアが、このメカニズムに関与するわけであるが、このしくみは、細胞が癌化しないように作用しているとも考えられる(11)。認知症の解説の中で、炎症との関連を説明したが、癌においても(また、次に説明する動脈硬化においても)、炎症がその発生に重要な役割を果たしている可能性がある。炎症を抑える消炎鎮痛剤が大腸癌の発生を抑えることが疫学データから示唆されていたが、その分子メカニズムが近年明らかにされた(12)大腸癌の発生、進展においてもプロスタグランジンが作用しており、その産生を抑える抗炎症剤が有効であったわけである(大腸癌自体が、シクロオキシゲナーゼというプロスタグランジンを作る酵素を発現するようになる)。

**心疾患と脳血管障害**は、ともに血管の異常、つまり動脈硬化によっておこる。このような観点から、「人は血管とともに老いる」といわれる(13)。動脈硬化症は、その初期の病変がすでに10代でみられることもある(14)。動脈の最も内層には、血管内皮細胞があり、この細胞がシェアストレス(血流により発生するずり応力)などの物理的刺激、酸化ストレス、変性LDLなどに曝されて機能異常をおこすことで、動脈硬化性変化が始まる。動脈硬化巣では、血液中の単球が、内膜下に侵入しマクロファージになり、そのマクロファージが、変性LDLを貪食し、泡沫細胞となる。この動脈の内皮細胞下に形成される脆弱な構造をプラークといい、このプラークが破裂するとその部分に血栓が形成され、動脈を閉塞

する(15,16)。心筋梗塞は、心臓に血液を供給する冠動脈の閉塞によりおこり、血管の支配下の心筋が虚血により障害される(17)。一方、脳梗塞は、脳血管の閉塞によりおこり、虚血部位により様々な症状がおこる(18)。なお、脳血管障害には、脳梗塞以外に、脳出血、クモ膜下出血がある。

動脈硬化の危険因子は、重複することで、血管障害をおこす確率が高まることが明らかになっている(19)。高コレステロール血症が血管障害の危険因子であることは有名だが、コレステロールは、生命活動にとって必須であることも知っておく必要がある(20)。また、血液検査では、総コレステロールの値よりも、善玉である HDL と悪玉である LDL の値を、別々に理解することが大事である(HDL の高い場合、総コレステロールは高くなる)。LDL コレステロール降下薬であるスタチンは、降圧剤とならんで最も頻繁に使われている薬であり、体内でのコレステロールの合成を阻害することで作用する(21)。また、小児用のアスピリンも、脳梗塞や心筋梗塞の予防のために頻用されている。血小板の凝集を抑制するため（いわゆる血をさらさらにする作用）には低用量で（つまり小児用で）十分と考えられている(22) 血小板の凝集を抑制作用は、魚（油）に含まれる不飽和脂肪酸である EPA(エイコサペンタエン酸)や DHA(ドコサヘキサエン酸)にもあり、推奨される理由である。