「がん」を考える

大阪歯科大学口腔病理学講座
講　師　富永　和也

1．はじめに・・・

「平成25年度　大阪歯科学会大会・大阪歯科大学同窓会学術研修会」が同年11月30日（土）に大阪歯科大学創立100周年記念館４階大講義室にて開催されました。その際、「がん治療における歯科医師のかかわり」というシンポジウムが組まれ、「がん化のメカニズムと口腔病変」というタイトルで御話させていただく機会を得ました。その後、数人の先生から御意見や御質問をいただくことがございました。本稿では、当時のシンポジウム抄録の一部を利用しながら、シンポジウムの内容を掘り下げています。

2.「がん（癌)」とは・・・

「がん（癌)」は、現在、日本人の２人のうち１人が罹患し、３人のうち１人が癌で死亡する疾患です。全身の癌のうち、口腔領域の癌（口腔癌）は１～５％と言われていますが、禁煙推奨国である英国ですと１％、米国では２～４％、噛みタバコが普及しているインドでは30～40％と、国によって差があります。胸腺組織の脂肪化に伴う細胞性免疫の低下をみる40～70歳を癌年齢層と呼びますが、口腔癌の最好発年齢層は60歳代です。学問的には「がん（癌)」は「腫瘍」の中の一つです。腫瘍とは「身体の正常細胞が性格を変え、非合目的に、不可逆的で、自律性、過剰ないし無制限に増殖するもの」と定義されます。普通、細胞は周囲環境の影響を受けて分裂・増殖するのですが、不必要には増えません。腫瘍になると、たった１個の細胞が、目的もなく、戻ることなく、周囲環境の影響を受けることもなく勝手に無茶苦茶に増えていくのです。

ヒト成人（20歳くらい）の体は約60兆個の細胞からできています。腫瘍は、この60兆個のうちのたった１個の細胞に異常が起こって発生します。すなわち、たった１個の細胞の中にある遺伝子に傷が付いて発生するのです。では、１個の細胞中、いくつの遺伝子に異常が起これば腫瘍は発生するのでしょうか。ヒトの遺伝子は、25,000±3,000個ですが、がんに関連するのは「がん原遺伝子」と「がん抑制遺伝子」の２種類になります。がん原遺伝子が１個と、がん抑制遺伝子が２個の最低３個の遺伝子（通常は５個以上、口腔では４個以上）の異常で腫瘍が発生するといわれています。様々な外因によりヒト１人当たり約5,000個の腫瘍細胞が毎日、発生しているのですが、通常であれば、遺伝子に傷が付けば修復されるはずですし、遺伝子の修復ができないくらいの傷になりますと、その細胞自体を破壊してしまう仕組みが体には備わっています。生体防御のメカニズムをすり抜けて、たった１個の細胞が腫瘍細胞へと変身して、生き続けてしまうと腫瘍という病気になります。

腫瘍細胞は、周囲の影響を受けることなく、勝手に無茶苦茶に増えていくわけですが、増殖するのを放っておきますと、その生体（個体／個人）を死に至らしめる場合と、増殖するのを放っておいても、その生体（個体／個人）が死ぬことはない場合の２種類の腫瘍があります。前者を悪性腫瘍、後者を良性腫瘍とよびます。私ども・病理の人間が病院業務として行っております病理診断では、その腫瘍が「悪性なのか」、「良性なのか」ということと、腫瘍化した細胞が本来は（60兆個のうちの）何細胞であったのか、ということに注

意して病名を付けています。

悪性腫瘍と良性腫瘍の違いを顕微鏡で判断する「ものさし（指標）」となるのが「異型性」で、正常な状態から逸脱していることを示します。具体的には、細胞異型として、核分裂像の増加、異常核分裂像、核小体の腫大と増加、核の過染色性、核・細胞質（N・C）比の増大、核の増数（多核）、細胞の多形性、細胞の大小不同、構造異型として、細胞の配列不正、極性の消失といったものがあります。これらの異型性が、顕微鏡で強く観察される場合を悪性腫瘍、異型性が弱いものを良性腫瘍と診断します。

3.「がん」になる前兆の病気

口腔癌の90%以上は口腔粘膜上皮から発生する扁平上皮癌ですが、扁平上皮癌になる前兆の病気として、前癌状態、前癌病変そして上皮内癌があります。

前癌状態とは、前癌病変よりは軽い病変で、ニコチン性口内炎、粘膜下線維症、扁平苔癬、梅毒、Plummer-Vinson症候群、円板状エリテマトーデス、色素性乾皮症、表皮水疱症といったもので、これらから　ごくごく稀に癌化することがあります。

前癌病変とは、癌化に至る初期の遺伝子変化がすでに起こっており、将来、癌になる可能性が高い病変をいいます。具体的には、臨床的に白板症（4.4～17.5%が癌に）と紅板症（40～50%が癌に）、病理組織学的に上皮（性）異形成症といったものが挙げられます。

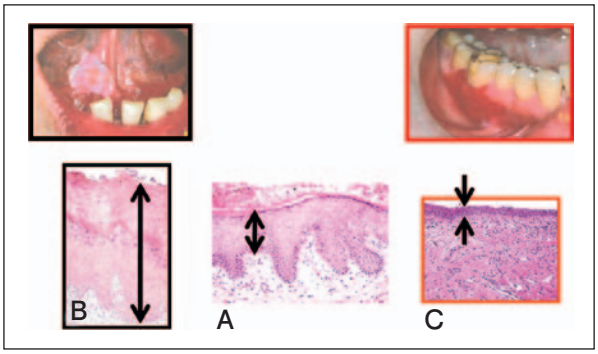

図１　白板症と紅板症

Ａ：重層扁平上皮の正常な層の厚さ。
Ｂ：角質層の厚さの増加、棘細胞層の厚さの増加のため重層扁平上皮層の厚さ全体が肥厚しているため、肉眼で粘膜が白く（文献８から転用）見える。
Ｃ：重層扁平上皮層の厚さ全体が菲薄になっているので、肉眼で粘膜が赤く見える。

口腔粘膜を肉眼で観察しますと、ピンク色に見えます。粘膜の上皮組織内には血管が通っていませんが、上皮下結合組織には血管があります。この上皮下結合組織中を走っている、血管内を流れている血液（赤血球）の色をもとにしますと、鮮明な赤色となりますが、上皮の厚みによって加わる白色と赤色とでピンク色に見えているのが口腔粘膜です。ですので、上皮が分厚くなれば、その分、粘膜の色は白味を増し、白く見えるものを白板症（**図１Ｂ**）と臨床的に呼んでいます。白板症を組織標本にしますと、重層扁平上皮の角質層が分厚い場合、棘細胞層が分厚い場合、基底細胞層が層状化している場合、上皮突起が伸展している場合、あるいはこれらの組み合わさったものがみられます。

逆に、粘膜の上皮層の厚みが薄くなりますと上皮下結合組織中を走っている血管内の赤血球の色が、そのままの状態に近い色で見えてきます。こ

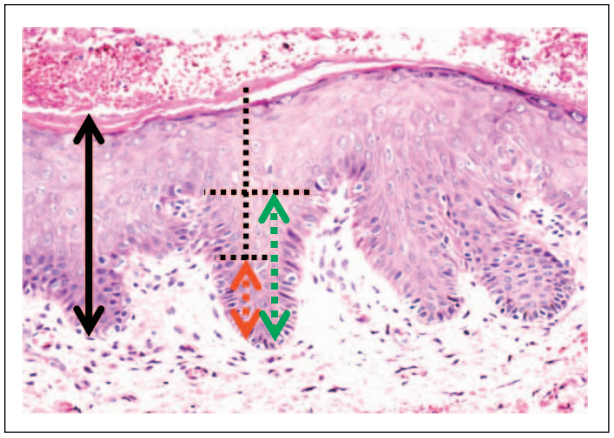

図２　重層扁平上皮層幅

黒実線矢印の幅を重層扁平上皮層の厚さとすると、赤点線矢印は重層扁平上皮層の厚さの約1／3を占める。緑点線矢印は重層扁平上皮層の厚さの約1／2を占める。

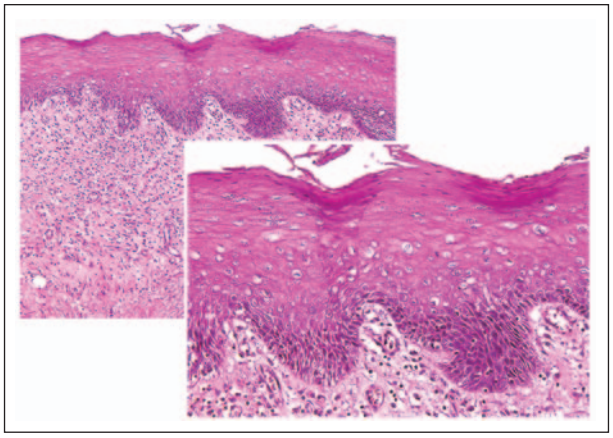

図３　軽度の上皮異形成症

重層扁平上皮層の厚さの約1／3に上皮異形成が見られる。

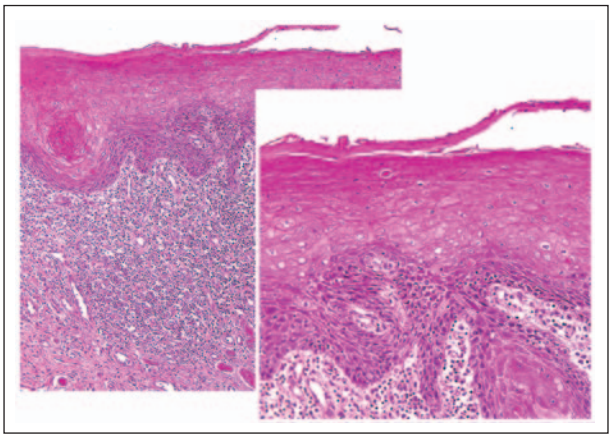

図４　中等度の上皮異形成症
重層扁平上皮層の厚さの約半分程度に上皮異形成が見られる。

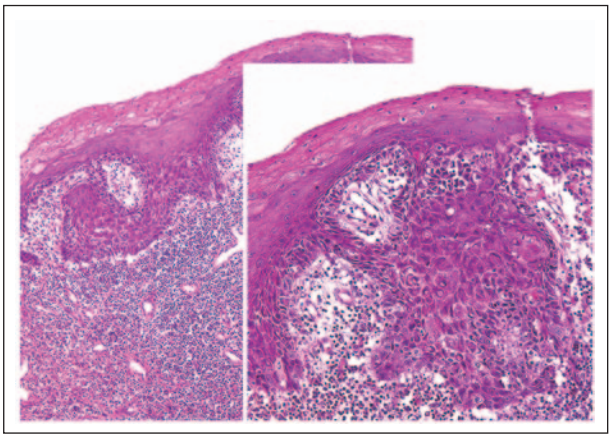

図５　高度の上皮異形成症
重層扁平上皮層の厚さの約2／3以上に上皮異形成が見られる。

れが紅板症（**図１Ｃ**）です。

上皮（性）異形成症は、上皮組織にみられる可逆的な変化で、癌への転化を予測させる状態を指し、軽度、中等度および高度なタイプに分類されています。光学顕微鏡的に、基底細胞の極性の喪失、一層以上にみられる基底細胞様の細胞、Ｎ・Ｃ比の増大、滴状の上皮突起、不規則な上皮の重層、核分裂像の増加、上皮表層半分での核分裂像、細胞の多形性、核の過染色性、核小体の腫大、細胞間結合性の減弱、有棘細胞層での単一または一群の細胞の角化（異角化）といった所見が、重層扁平上皮の全層厚さの1/3程度に観察された場合を軽度（**図３**）、上皮層厚さの1/2程度に認められれば中等度（**図４**）、そして上皮層厚さの2/3程度にみられれば高度（**図５**）な上皮（性）異形成症（**図２**）としています。ちなみに上皮層厚さの全層におよんだ上皮異形成症のことを上皮内癌（**図６**）としています。別の表現をしますと、上皮内癌とは、癌細胞が重層扁平上皮層内だけに留まり、上皮下結合組織へ浸潤していない状態を言います。

これら上皮異形成症の分類は、子宮頸部の病変にならってなされたものです。

同じ重層扁平上皮であっても子宮頸部では角化しませんが、口腔粘膜の咀嚼部では角化します。そのため子宮頸部の上皮異形成症と口腔の上皮（性）異形成症とでは、癌化するパターンが違うと感じる口腔病理医が多く居ました。実際、口腔の上皮内癌の表層は分化した細胞が残存していることが多くあります。そこで、上皮内癌相当の境界悪性病変・165例を日本中から集め、日本口腔病理学会作業部委員会で検討した結果、上皮内癌（carcinoma in situ,CIS）には、WHO分類で定義されている病変以外の形態として、分化型、基底細胞型および両者の移行型が存在するという日本独自の概念（CIS（JSOP））が発表されました。

癌化した口腔粘膜上皮細胞が、上皮下結合組織へ浸潤し、扁平上皮癌になるまでには、がん原遺

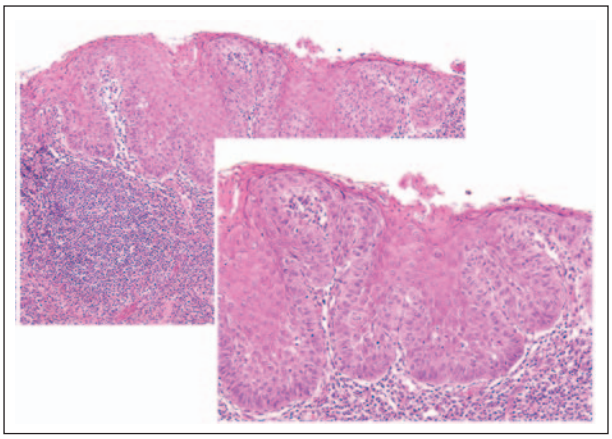

図６　上皮内癌
重層扁平上皮層の厚さのほぼ全層に上皮異形成が見られる。

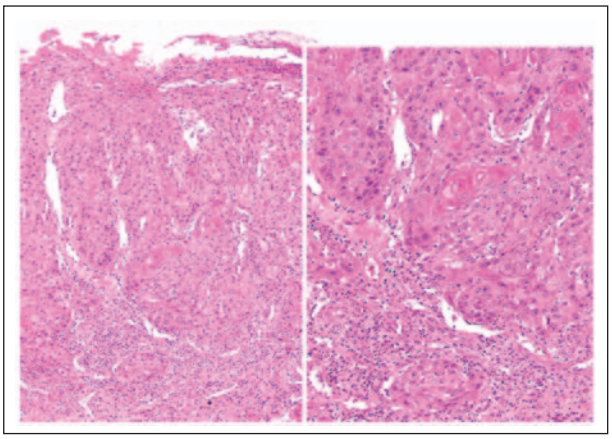

図７　浸潤癌
扁平上皮癌が上皮下結合組織中に入り込んで（浸潤して）いる。

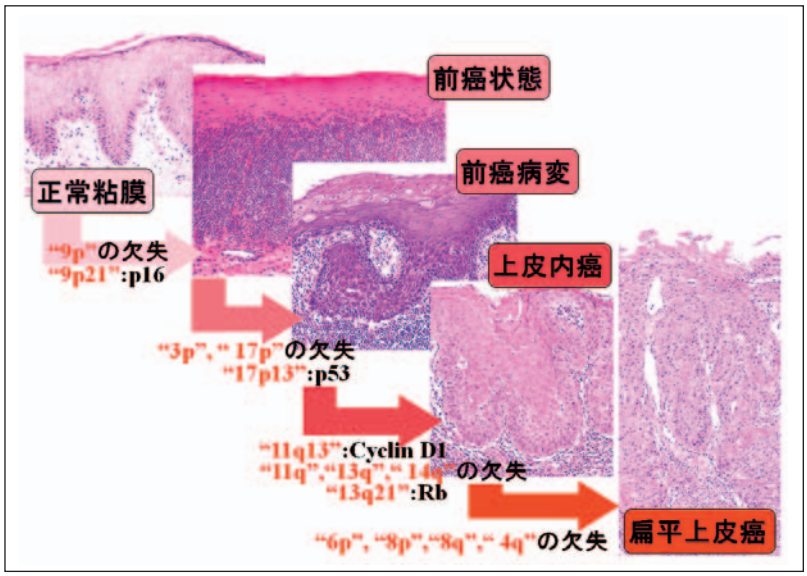

図８　遺伝子の異常と多段階発癌
正常粘膜が前癌状態になり、前癌病変、上皮内癌へと移行して、扁平上皮癌になる。文献10から改修。

伝子のサイクリンD1、がん抑制遺伝子のp16、p53、Rb遺伝子に異常が起こることが必要である（**図８**）といわれています。

ここで、「図８」中にあります「17p13」などの標記法について簡単に説明します。染色体地図というものがあって、目的の遺伝子がどの染色体のどこに存在しているのかを表現する方法です。ヒトの染色体数は46本で23対あります。そのうちわけは常染色体が44本で22対、性染色体が２本で１対です。常染色体22対は、大きなものから順番に１対の第１染色体、１対の第２染色体、１対の第３染色体とよばれ、「17p13」と表記されたものは第17染色体であることを、まず示しています。各染色体は、動原体とよばれるはさみのヒンジのような部位によってＸ字型を示し、この動原体を境にして短い部分と長い部分に分けられます。短い部分を短腕といい、フランス語の“peti（プチ）”由来で“ｐ”と表現されます。長いほうの部分は長腕で“ｑ”と表現されます。これはアルファベットの“ｐ”の次に来るからだといわれています。ですので、「17p13」であれば、第17染色体の短腕を意味します。“ｐ”あるいは“ｑ”の右隣の数字は「領域」番号を示し、その右隣の数字は「バンド」の番号を表します。「17p13」ですと、第17染色体の短腕の第１番目領域の３番目のバンドを示しており、ここにp53遺伝子が存在すると示しているのです。

４．がん幹細胞理論

近年、癌組織の中に「がん幹細胞（腫瘍幹細胞）」が存在することが示されています。正常組織における幹細胞とは、最終分化段階には達しておらず、際限なく分裂でき、分裂で生じた娘細胞は親と同じ性質の幹細胞になるか、あるいは最終分化の方向にすすむ細胞になる、という３つの性質をもつものをいいます。「がん幹細胞」は正常組織に存在する幹細胞と同様の能力をもつとされています。すなわち、癌細胞の親玉的な細胞ということができます。白血病や乳癌、脳腫瘍、前立腺癌、大腸癌、膵臓癌に加えて、頭頸部扁平上皮癌にも「がん幹細胞」が多く存在し、癌の化学療法や放射線療法に抵抗性を示すのみならず、手術時に「がん幹細胞」が残存しますと再発するとされています。

1961年に興味ある実験報告がされています。癌患者35人から、それぞれ10^9個の癌細胞を採取し、それぞれに自家移植すると、７人に癌が形成され、28人には形成されなかったというのです。現在の腫瘍の定義から考えますと、本実験では35人全員に癌が形成されるはずなのですが、この実験結果は、驚くべき内容で、この「がん幹細胞理論」を裏付けるものです。ただし、現在であれば、倫理面で問題となりますので、絶対にできない実験です。

がん幹細胞は、がん細胞を生み出し（**図９**）、

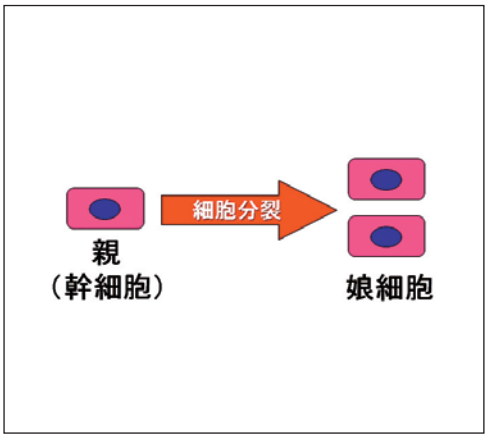

図９　幹細胞の定義
最終分化段階には達しておらず、際限なく分裂でき、分裂で生じた娘細胞は、親細胞と同じ性質の幹細胞になるか、あるいは最終分化の方向に進む細胞になる。

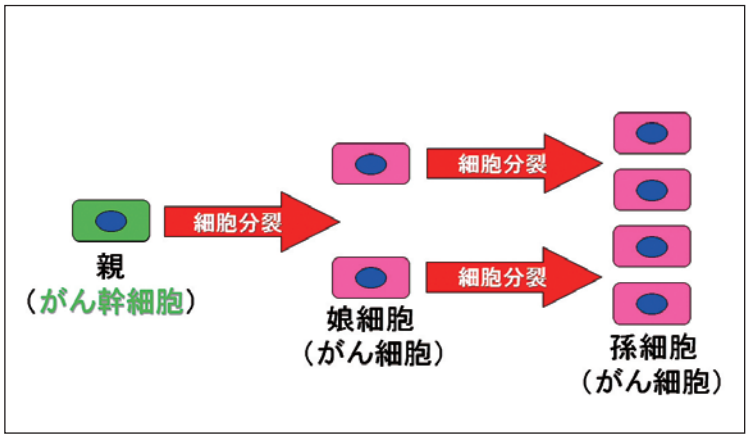

図10　がん幹細胞理論・その１
がん幹細胞は、がん細胞を生み出し、しばらくの間は強烈なスピードで増殖する。

しばらくの間は強烈なスピードで増殖する（**図10**）ため、がん細胞には抗がん剤がよく効きます。しかし、がん幹細胞は、途中で増殖するのをやめてしまうのです。基本的には、がん幹細胞の分裂スピードは遅く、通常は分裂せずに「じぃ～っ」としていますので、抗がん剤が効かないうえ、いつ、活動を再開させるか、分からないというのです。

がん幹細胞は自分と同じ「がん幹細胞」も生み出します（**図11**）が、その細胞数は全体の１％以下の量しか存在しません。すなわち腫瘍全体の99%以上が非がん幹細胞（がん細胞）です。多くの抗がん剤は、がん細胞が分裂しているときにのみ効能を発揮します。非がん幹細胞（がん細胞）たちは細胞分裂が旺盛ですので、抗がん剤が「よく効く」ため、「抗がん剤によって、がんは消失した！」と思ってしまいます。さらに、がん幹細胞は環境変化に強いので、転移して環境が変化しても増殖し続けることが可能ということが分かってきています。

現在は、「がん幹細胞」をターゲットにした治療法が急速に開発されつつあります。

５．謝　辞

シンポジウムのパネラーおよび同窓会報の執筆の機会を与えて下さいました大阪歯科学会関係者各位ならびに大阪歯科大学同窓会関係者各位に心から御礼申し上げます。ありがとうございました。

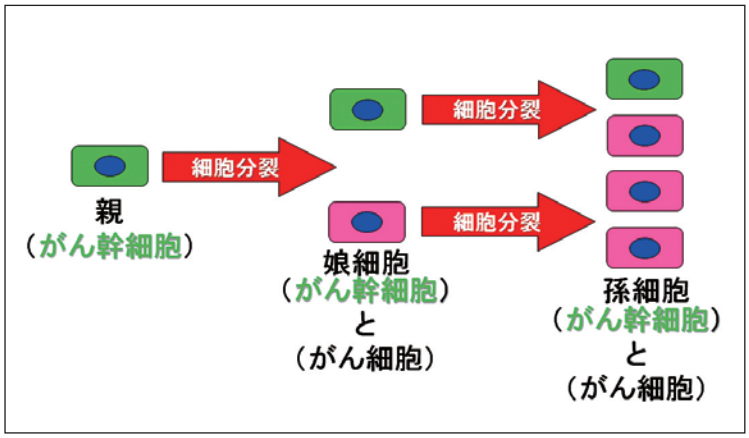

図11　がん幹細胞理論・その２
がん幹細胞は、自分と同じ「がん幹細胞」も生み出す。基本的にがん幹細胞の分裂スピードは遅く、分裂せず、増殖せずにじっとしている。

参考文献

1．JV Soames and JC Southam. Oral Pathology -third edition-, Oxford University Press, 1998

2．SO Krolls and J Hoffman. J. Am. Dent. Assoc. 92, 571, 1976.

3．下野正基，高田　隆．新口腔病理学，医歯薬出版，2008.

4．日本産科婦人科学会，日本病理学会，日本医学放射線学会，日本放射線腫瘍学会．子宮頸癌取扱い規約（第３版）．金原出版，2012.

5．The Japanese Society for Oral Pathology. Guidelines for histopathological diagnosis of borderline malignancies of the oral mucosa. Yamazaki publishing Inc., Ltd. 2005.

6．The Japanese Society for Oral Pathology. Oral carcinoma in situ catalog histopathological variations. Sunashobo publishing, Co. Ltd., 2007

7．B Alberts, A Johnson, JLewis, M Raff, K Roberts, P Walter. Molecular biology of the cell -Fifth edition-, Garland Sience, Taylor and Francis Group, 2008.

8．山本浩嗣，久山佳代．口腔の細胞診，口腔保健協会，2013.

9．CM Southam and A Brunschwig. Cancer. 14, 971-978, 1961.

10．J Califano, P van der Riet, W Westra, et al. Cancer Res, 56, 2488-92, 1996.

11．富永和也．ここまで進んだ診断技術ー共著・大阪歯科大学公開講座委員会編集．ODUフォーラム．大阪：大阪歯科大学公開講座委員会，2010，３（1）；1-5.

12．富永和也．ここまで進んだ診断技術ー歯科疾患診断からわかる　あなたの健康、学園都市ひらかた推進協議会．平成23年度（前期）コミュニティ・カレッジ抄録集，2011，１（1）；1-8.