

参考資料 3 村瀬雅俊 著 『歴史としての生命』 京都大学学術出版会 より

第七章 がんは病気か —理想生命モデルとしてのがん—

行動の世界では、動物や人間を丸太や石であるかのように扱えば禍を招くことを、わたしたちは知っている。どうしてこういう扱いが観念の世界では少しは許されると考えるのか。どうして科学的思考方法—生命のない自然について考えるために工夫された方法—が、生物の研究、実に人間の研究である歴史思考に適用できると考えられるのか。・・・生命は一つの全体として理解されるかぎりにおいてのみ生きるものである・・・わたしは人類の歴史を一つの全体としてながめようと試みたのである。・・・わたしの『研究』は、歴史研究の単位を探索することから始まる。それは、比較的到自己完結的で、したがって歴史の他の部分から切り離してもある程度まで1つのまとまりをもった単位である。・・・このわたしの歴史単位を定義し、文明以前の諸社会を眺めた後で、・・・諸文明の歴史の「モデル」を定立することを試みる。

(アーノルド・トインビー、『図説 歴史の研究』 p15、p 34、p 379、はしがき、学習研究社、1972)

がんは、本書第一部でも度々取りあげてきた生命現象である。第二章では、発生異常という文脈において、また、第四章では免疫理論である“クローン選択説”に基づいて、それぞれ論考を加えてきた。その意図は、がんを他分野から眺めることによって、立体的な見通しを立て、その上でがんの理解を深めることであった。というのは、がん研究に関する現代生物学の成果を概観してみても、例えば、がん関連遺伝子が次々と発見されたからといって、がんに対する理解が深まったという満足感が得られないからである。

本章では、がんに対する従来から持たれていた‘偏見’を一掃することからスタートを切りたいと思う。そのためには、まず、遺伝子の突然変異ばかりに着目するのではなく、遺伝子以外の調節機構の異変にも着目することの重要性を指摘していきたい。次に、がんの系統発生を、現在から過去へと時代を逆行して眺めてみたいと思う。その際、がんを病気として捉えてきた、これまでの‘常識’に疑問を投げかけてみたい。そして、発想を転換して、がんを理想生命‘モデル’として捉え直すことを提唱したい。

この‘モデル’が、生命現象を理解していく上で有効であるかどうかについては、本章以降で、読者の方々とともに検証していきたいと思う。

がんは‘遺伝子の病気’か —‘遺伝子外の病気’としてのがん—

医学・生物学の殆どの教科書では、「がんは遺伝子の病気である」という概念が示され

ている。そして、私たちの身体を構成している細胞には、がんを引き起こす“がん遺伝子”、あるいは、がんの発生を抑制する“がん抑制遺伝子”、さらに、DNAの複製や修復をつかさどる遺伝子がいくつも存在していることが詳細に記載されている。さらに、このようながん関連遺伝子に突然変異が起これば、細胞増殖の調節機構に異常をきたし、その結果、がんが発生すると説明されている。

しかし、こうした説明をいくら読んでも、私にはがんが理解できたという気持ちにはどうしてもなれなかった。その理由は、がんという生命のある生き物を対象とした知識が、がん関連遺伝子という生命のない物質の知識に、いつの間にか置き変わってしまったからである。がんという対象を科学的に分析しようと試みても、そこから引き出された遺伝子の知識が、対象自体にもともと含まれていたものに過ぎない。そのために、がんという一つの全体に対して、体系的な説明を、‘外’から与えることができないのも当然のことである。ここに、‘物質の科学’として発展してきた今日の自然科学の思考方法を、そのままでは‘生命の科学’として、生物の研究に適用できない限界があると思う。

もちろん、私は、「こうした科学的分析が無意味である」と言おうとしている訳ではない。というのは、科学的分析によって照らされた新しい光のもとで、これまでに定着してきた「がんは遺伝子の病気である」という概念までが、修正を余儀なくされ始めてきたからである。実際、遺伝子に突然変異が全く認められない場合でさえ、がんは発生し得るのである。今日では、このようながんを、エピジェネティックな (epigenetic; ‘遺伝子外的’、‘後成的’ という訳が当てられる) がんと呼んで、いわゆる教科書的ながんとは区別するようになってきた (Kauffman, 1969, 1971; Holliday, 1987)。もはや、遺伝子が解れば全てがわかるという‘遺伝子神話’は、過去の遺産と言える。こうした状況は、おそらく渾沌として見えるに違いない。その原因は、がんについての体系的な説明が、未だに与えられていないからである。

補足：＜がんの集団発生＞

トルコの村で、中皮腫と呼ばれる呼吸器のがんが、集団発生したことがある (日経サイエンス、1996年12月号、p46)。その原因は、土壌中に含まれていたアスベスト様の金属であることが突き止められた。こうした繊維状の金属は、化学組成が何であれ、その形状が細くて長いという特性を持っている。この独特な形状が、発がん性に関係していることが明らかにされたのである。

この意味するところは、「発がんの機構として、これまで信じられてきたように、遺伝子が化学的な原因によって突然変異を起こすだけではない」ということである。細胞が、繊維状の金属と接触することによって、機械的な—すなわち物理的な—変形が生じる。その結果、変形した細胞が、分裂の規則性を乱して、がんになることが考えられる (Hjelm, 1986)。

アスベスト様金属の存在が引き金となって、細胞の形が変わるという事態は、まわりにある細胞にも同じような影響を与えかねないことを意味している。それは、細胞の変形が、他の細胞の変形を引き起こし、次々と伝播していくという構図である。アナロジーでいうならば、プリオンという異常な形をしたタンパク質からなる病原体が、正常な形のタンパク質を異常な形に変えるという方法で複製することに対応する。こうして眺めてみると、タンパク質レベル、細胞レベルを問わず、遺伝子外的な機構が、さまざまな場面に現れてくることがわかる（本書第九章参照）。

人間中心主義的ながん研究とその反省 ―がんの系統発生をさかのぼる―

それでは、どのようにすれば、がんについて一つの説明を与えることができるのだろうか。以前から、私には気掛かりでならなかった点がある。それは、がんの知識がヒトのがんに偏りすぎている点である。私たちがイメージしているがんとは、タバコの喫煙習慣によって発症率が異常に高まる肺がん、欧米流の食生活と共に急速に増えてきた大腸がん、女性が恐れる乳がん、それに男性のがんとして知られる前立腺がん等々である。

医学・生物学の多くの教科書では、がんについて次のように述べられている。

- ・前述の4大がんによる死亡率が、年々増加している。
- ・いくつかの抗がん剤を使用する、いわゆる併用化学療法が、‘血液のがん’として知られている小児白血病やホジキン病には高い治癒率を示してきた。それにもかかわらず、‘固型がん’として知られている、上に挙げた4大がんでは、薬剤が病巣部に十分供給されないために、何の効果も見られない。
- ・がんの治療を受けたヒトが、別のがんになる可能性は一般のヒトに比べて3割も高い。
- ・深刻な問題として、全てのがんの約1%は、薬剤の投与や治療そのものが原因と考えられる。例えば、ホジキン病の治療そのものが、皮肉なことに急性白血病の原因ともなっている。

このような記述が延々と続くのである。しかし、がんとは何か。何故、私達はがんにかかるのか。こうした疑問が、私には解けていく気がしないのである。

補足：<がんの発生母体>

表皮、消化管、肺、その他の臓器を覆う上皮細胞と呼ばれる細胞がある。これらの上皮細胞は、分裂を繰り返している細胞である。そのため、がんの発生母体になる危険性が極めて高い。

がんについての基本的な疑問が解けそうに思えない原因は、どこにあるのだろうか。も

しかすると、私たちはがんについても、人間中心主義的な視点を優先してきたのではないだろうか。人間以外の生物にも、がんは多数報告されているに違いない。そこで、実際に文献を調べてみることにした。すると、魚をはじめとして、イモリや植物にもがんは存在していたことがわかった。さらに、溪流に棲むプラナリアにもがんが存在していたのである（注）。なぜ、という理由の探求に乗り出してみると、ヒトのがんを出発点に、プラナリアのがんにまで行き着いてしまった。これは、私たちが歩んできた長い進化の歴史を、現代から逆に過去に向かってさかのぼっていくことでもあった。

注：魚類や両生類のがんについては、『がん細胞』（岡田節人、東京大学出版会、1979年）を参照されたい。また、魚類やプラナリア、あるいはヒドラ等のがんについては、『Neoplasms and Related Disorders of Invertebrate and Lower Vertebrate Animals』（Dawe, C. J. & Harshbarger, J. C., eds., National Cancer Institute, Bethesda, 1969）を参照されたい。近年になって、プラナリアでは、がん遺伝子に相同な遺伝子が存在していることも報告されている（Burgaya, et al., 1994）

ここで、少しの想像力を働かせて、生物進化の歴史をさらに過去にさかのぼってみよう。すると、単細胞微生物として知られているバクテリアが思い浮かぶ。バクテリアは、あたかもそれ自体が‘がん’であるかのように、いつまでも分裂を繰り返している。そうすることによって、バクテリアは自らの生命を保っているのである。がんという病気を調べていくうちに、生命の起源以来ずっと生き続けているバクテリアの生命に行き着いてしまった（注）。

注：浅島誠が『発生』（東海大学出版、p200~204）の中で、「がん細胞自身は細胞として生きていく上で何らの障害もない・・・単細胞の生命活動にとっては欠陥はない・・・にも関わらず、細胞集団としてひとつのまとまった・・・個体にとっては危険この上ない存在である。・・・一個の細胞をとってみて、それが、がん細胞であるかどうかは決めることができず、常にある相手に対しての振る舞いからみてがん細胞であることがわかる」と述べている。つまり、この主張は、がん細胞を他の細胞との関係において相対的に定義づけようとしているのである。

細胞進化としてのがん — 病気に対する偏見からの脱却 —

この段階で、私は大きな戸惑いを覚えた。というのも、病気と健康の区別が、ずいぶんと曖昧なものに思われてきたからである。もしかすると、これまで頭から信じてきた「がんは病気である」という前提を疑ってみることが必要なのかもしれない。

そんな時、私はチャールズ・ダーウィンの『種の起源』を読んだ。その中で、ダーウィンは、飼育動物・栽培植物の研究から得たインスピレーションをもとに、「個体間の差異にもとづく変種の起源」という主題を展開していたのである。私は、ダーウィンの主題を「細胞間の差異にもとづくがんの起源」というように読み変えができることに気がついた。

すなわち、新種の起源を個体レベルの遺伝的変異に帰着できるのであれば、がん細胞の起源を細胞レベルの遺伝的変異（前にも指摘したように、遺伝子の突然変異に限定する必要はない）に帰着できるはずである。もちろん、考えている進化現象の空間スケールは、個体と細胞という違いはある。時間スケールについても、生物進化である系統発生の歴史と細胞分化を伴う個体発生の歴史という違いがある。それにもかかわらず、同一の法則が働いているということである。

不思議なことに、「新種の起源」と「がんの起源」という、一見、全く異なる対象間を相互に比較し、あえて同一視してみると、がんという対象だけを分析して得られた遺伝子の知識からは、なかなか解らなかつたがんの本体が見えてきたのである。それは、「がんは進化である」という説明である。ここで、対象「内」の分析から、対象「間」の比較によって、がんに対する理解が深まっていくことを実感できるのではないだろうか。

がん理論の「進化」 —対象「内」分析から対象「間」比較へ—

「がんは進化である」という一つの説明を、私自身が、対象「内」から対象「間」への変換の過程を通して得ることができたのが、今から何年も前のことであった。もちろん、私が大学院時代から愛用していた教科書『Molecular Biology of The Cell（細胞の分子生物学）』の第一版（1983年）には、このような記載はなかつた。そこで、私は意気揚々と論文執筆の準備に取りかかった。

ところが、その矢先に、バーネットのがん理論をはじめとした幾つかの論文に直面したのであった。それは、既に数十年も前に出版されていた。こうして、私は、論文の執筆を断念した。ところが、おもしろいことに、こうした展開は先に挙げた教科書でも遅ればせながら起こつたのである。というのは、1989年に出版された第二版では、「進化過程としてのがん」という項目を筆頭にした「がん」の章が、本の最後を堂々と飾っていたからである（それは、1994年の第三版にも引き継がれている）。そこで提示されている概念は、ダーウィンの“自然選択説”であることはいうまでもない。

このことから、バーネットを含む先人達の認識にも、そして私自身の認識にも、さらには生物学という学問自体の認識にも、対象「内」の分析から、対象「間」の比較へと進みながら、理解が深まっていくという一般的図式が存在していることがわかる。

ここで、今後に残された未解決な問題として、重要な点を指摘しておきたい。

バーネットをはじめとする殆ど全てのがん理論では、自然選択万能主義を採用している。ところが、そうしたがん理論の提唱者の一人であるケアンズが、しばらく前からバクテリアにおける突然変異の実験を再検討した上で、定向進化、すなわちラマルクの進化という問題を取り上げ始めたのである（Cairns, et al., 1988; Foster and Cairns, 1992）。生物種の進化において、自然選択に基づく‘連続的’進化論だけでは説明できない現象がある以上、がんの進化においても生物種の進化の場合と同様に、獲得形質の遺伝や環境要因の積極的な寄与に基づく‘非連続的’進化論をも、同時に考慮しなければならないに違いない（注）。

注：ウイルス感染による発がん過程は、正常細胞が自然選択によってがん化する連続的進化過程としては理解できない。ウイルスの持ち込んだ遺伝子が細胞の形質転換をおこすという点で、獲得形質（この場合は、外来遺伝子）の遺伝（この場合は細胞分裂）による非連続的進化過程に相当する。また、本章 p2（補足）で述べた、アスベスト様金属によるがんの集団発生は、「環境要因の積極的な寄与を無視することができない」ということを物語っている。私は、このような状況から、発がん過程をすべて単純に細胞レベルのダーウィニズムとして捉えることには無理があるように思う。

理想生命‘モデル’としてのがん — 逆転の発想 —

実際の進化で、何が起こったのかについて、現代に生きる私たちは知ることはできない。しかし、がんの研究を通して、進化とは何かという問題に取り組むことが可能なのである。これが、がんを理想生命モデルとして捉えてみようという動機の一つなのである。

私は、1980 年から 10 年以上にわたり、計算機を用いた数理モデルの構築とその解析を行った経験がある（Murase, 1992）。現実にはなかなかとらえることが難しい分子の世界を、いくつかの仮定と数式をたて、計算機による結果から、現実への提言を求めたのであった。

同じことは、進化においてもなされている。現実には捉えることのできない数十億年の進化の歴史を、計算機を頼りに‘実験’してみようというのが狙いである。しかし、私自身の経験から言えることは、数理モデルというのは、現実の世界を捨象した一つの純粋系に過ぎないということである。そして、純粋系であるということ自体が、推論を進めていく上での大きな障碍となるのである。つまり、はじめの前提で現実をすでに純粋化している以上、現実を数理モデルの立場から解釈することは、やってはならないことなのである。

ここに、がんという生命現象を‘理想生命モデル’として捉える利点がある。その根拠として、パストウールの「生命は生命からしか生まれない」という法則に立ち戻ってみた

い。私は、この法則を次のように、読み直したいと思う。それは、「複雑な生命現象は、ある典型的な生命現象というモデルを通してしか捉えることができない」ということである。

‘モデル’としての‘がん’の役割 —生命単位の探求—

アーノルド・トインビーは、『歴史の研究』を書き進めるにあたり、歴史の単位というものを定義する必要性を強調した。彼によれば、単位として満たされる条件は、始まりと終わりが明確であること、そして、何よりも自己完結的で、ある程度まで一つのまとまりを持った大きさがあることを挙げている。このような条件を満たす単位の候補として、まず、細胞が考えられる。

しかし、細胞の中には、神経細胞のように生涯を共にする程長生きなものがある。その反面、表皮のように数日の内にすっかり入れ替わってしまうものもある。つまり、細胞は、まとまりとして捉えるには、あまりに小さく、そのために、細胞を単位として生命現象を捉えようとしても、歪みが生じてしまう危険性が高い。それでは、こうした欠点を補うために、生命単位として細胞の集団、組織、あるいは個体といった、より大きな対象を考えていけばよいのだろうか。ここで、私は、自分の関心が空間スケールばかりに偏っていることに気づいた。

こうした反省から、一つの細胞の分裂に始まり、周囲の抑制をおしのけて発展しながら悪性化しつつ、最後には個体の命までも奪ってしまう‘がん’を、その時間発展の軸で捉えてみることに思い至った。つまり、細胞、細胞集団、組織、そして個体といった異なる空間スケールを持つ実体を、時間発展の軸から眺めることにより、それらを一つの全体として捉えようと試みたのである。そして、このがん発展の歴史の中に、生命の単位を定義することができるのではないかと考えた。これが、‘歴史としての生命’という私の着想である。

もちろん、個体の誕生、成長、老化、死にいたる一連の経時的展開も一つの単位となりうる。あるいは、トインビーが指摘した文明というものも、歴史の単位である故に、生命の単位とも言えるのである。このように、生命の単位は、どこまでも‘入れ子’構造になっている。従って、どの単位を生命モデルとして採用しようとも、そこから引き出されてくる描像は、相似関係として比較検討できるに違いない。そこで、このような単位の中から、私は迷わず‘がん’を典型的なモデルとして取り上げてみることにした。その理由は、‘がん’というモデルには、始まりと終わりがあり、ある程度まで自己完結的で、一つのまとまりを持った大きさがあるからである。

私の目的は、生命の‘シンボル’としてのモデルを作ることではない。また、そうしたモデルが、現実の生命現象の何かに似ているかどうかを検証することでもない。モデルは、

本来の目的に達する一手段に過ぎないのである。その最終的な目的とは、妥当性が検証されたモデルによって、私達が現実の生命現象を理解できるようにするとともに、そこから得た知見をもとに、生命現象の意味を見出し、私なりの解釈を大胆に提示することである。これは、学問としての事実の集大成としての生物学から、理由づけや意味づけ、さらには、解釈の提示をも伴う‘メタ生物学’への発展過程に他ならない。

もちろん、モデルを通して、生命現象に対する私達の理解が深まったことを本当に確認するためには、そのモデルを通して「理解すること」が理解できなければならない。このことは、本書の第二部後半の主題である。

補足：＜理想生命モデルの役割＞

私はがんを生命モデルとする立場から、生命現象を理解することを試みた。もちろん、がん以外にも、「ある程度のまとまりをもった自己完結的な単位」という条件を満たしたモデルを探索することは可能である。ピアジェは、認識のモデルとして知覚を考えた。多田富雄にとっては、免疫系が生命モデルであった。いずれの場合も、生命現象の中に‘モデル’を探し求めたのである。また、トインビーは、文明を歴史の単位と捉えたが、それは人類現象の理解に有効な生命モデルだったからである。そして、分子生物学者は、生命のモデルとして大腸菌を考えた。但し、この最後の例に関しては、次の指摘があることを忘れてはならない。

それは、英国の医師ビーコンスフィールド（1980）によってなされた指摘である。彼は、「その明快な単純性にひかれて、研究者達が遺伝子研究の基本的有機体として大腸菌を用いてきたことは、不運なことかもしれない。もし、胎盤細胞が同じ目的に使用されていたなら、最初の困難は大きかったであろうが、今日の普遍的モデルはヒト由来のものになっていただろう」と述べている。

この指摘からもわかるように、生命現象の中にモデルを探しさえすればよいというわけでもない。常に、モデルの限界を念頭に置いておく必要がある。そのためには、どのようなモデルを出発点として採用しても、モデルによらない普遍的な全体の体系を構成して行くことを目指さなければならないと私は思う。

がんにも‘がん’がある　－階層構造の弱点－

エール大学のレップェルとブラッシュ（日経サイエンス 1996年9月号、p45）は、「細胞はがんになるが遺伝子はがんにならない」と述べている（注）。

注：ロバート・ワインバーグは、「すべての細胞は細胞から生まれる」というウイルヒョウの名言が、がん細胞にも正しかったことを指摘している（『科学が輝くとき』、p74、日

経サイエンス社)。確かに、このような認識は正しかった。しかし、そうした認識が成立した途端、私たちの目は曇らされてしまう。これから述べようとするのは、まさに細胞にこだわらずに‘がん’という一つの単位を考えてみようとする視点である。それは、遺伝子への還元ではなく、生命現象を‘がん’という単位に還元することであると言える。

補足：<遺伝子の‘がん’>

ここでは、遺伝子の‘がん’について述べておきたい。遺伝子の中で、特定の遺伝子だけが利己的に自己のコピーを作っていくという、いわゆる、‘遺伝子増幅’という現象を、‘遺伝子のがん’という捉え方から論考してみたいと思う。

メソトレキセート(methotrexate)という抗がん剤がある。この薬剤は、ジハイドロフォレート還元酵素と呼ばれる細胞内にある酵素の活性部位に強く結合して、DNAやタンパク質の合成経路を阻害する。そのため、がん細胞は成長を妨げられ、ついには死ぬ。しかし、この薬剤ががんの治療に用いられているうちに、がん細胞はこの薬剤に対して耐性になってしまうのである。この薬剤耐性機構の一つとして、遺伝子増幅（あるいは、遺伝子拡張ともいう）が起こっていたのである（シムケ、1981）。増幅していたのは、ジハイドロフォレート還元酵素の遺伝子であった。つまり、薬剤濃度を上回る酵素が合成されていたのである。そのために、この過剰な酵素が薬剤の阻害を免れ、その結果、がん細胞は生き延びていたのである。

遺伝子増幅は、がん細胞の薬剤耐性機構としてだけ働いている訳ではない。細胞のがん化過程そのものにおいても、がん関連遺伝子が増幅していることが明らかになった（渋谷、1991）。また、がん細胞に限らず、正常哺乳類細胞も、遺伝子増幅によって多剤耐性を獲得することが報告された（Roninson, et al., 1984）。発生過程においても、遺伝子増幅は起こっていた（Kafatos, et al., 1985）。さらに、細菌でも、遺伝子増幅は古くから知られていたのである（シムケ、1981）。

遺伝子増幅の例は、上記以外にも、幾つか遺伝病と関連して報告されている。例えば、最も一般的な遺伝性精神遅滞として知られている、“脆弱X症候群 (Fragile X syndrome)”がある（Sutherland, 1985; Richards and Sutherland, 1992; 日経サイエンス、1992年、7月号、p108）。この病名の由来は、X染色体上で短い塩基配列が100~1000回もコピーを重ねて遺伝子増幅を起こし、この伸長した部分が特に脆弱で切断されやすいことによる。一般的に、異常X染色体を持つ男性は、皆この病気になると考えられる。しかし、実際には20%程は正常である。しかし、その孫はしばしば発症する。これは、代を重ねるに従って、X染色体の短い配列がさらに遺伝子増幅をしているためである。つまり、遺伝子の変異それ自体も変異していくのである。

ここで、注意を促したい。それは、「遺伝子増幅という‘遺伝子のがん’は、必ずしも細胞のがんに結びつく訳ではない」ということである。さらに、重要な点は、大野乾が主張する‘遺伝子重複’が、生物進化の基本原則の一つとして考えられていることにある（大

野、1988)。「遺伝子重複」というのは、意味のある遺伝子が多数コピーされる機構である。もとの遺伝子を温存させた上でも、コピーされた遺伝子に突然変異を蓄積させることができるという利点があるため、進化において不可欠な機構であると考えられてきた。「遺伝子増幅」の場合は、無意味な配列がコピーを重ねて伸長していくのが特徴であるが、遺伝子重複と本質的な違いはないように思われる。こうして眺めてみると、同一の機構が、病気にも発生にも、進化にも、さまざまな場面で、さまざまな使われ方をしていることがわかる。私達が生命現象の理解を深めていくということは、生物進化の歴史を頭の中でもう一度たどり直しているようなものなのかも知れない。

私は、前述したレップフェルとブラッシュの言葉に懐疑的にならざるを得なかった。というのも、がんを単位と考えるならば、それより大きな単位にも、それよりも小さな単位にも「がん」に相当する現象はあるはずではないかと考えたからである。

私は、彼らの言葉をヒントに、「がんの「がん」とはどのようなものか」という問いをたててみることにした。成長し、発展を続けるシステムは、境界を持たないものである。それは、ピアジェが精神発生を進める幼児においては自他の区別がないと捉え、トインビーは成長する文明は明確な境界がない、と述べていることから想像するに難しくない。「がんは、転移するから恐ろしい」ということがよく言われている。これは、明確な境界がないということである。同じことはウイルスについても言える。私たちヒトの細胞などに代表される真核細胞に感染するウイルスは、宿主細胞膜由来の外被脂質膜をもっている。しかもその膜には、ウイルス遺伝子がコードしている糖タンパク質がいくつも含まれている(Casjens, p20, 1997)。「自己」と「非自己」の境界は極めて曖昧であり、その曖昧であることが、「自己」にとっても、「非自己」にとっても、進化の拠り所となっているのである。

私が提唱する“自己・非自己循環理論”では、「自己」に関心を集中するわけでも、「非自己」に関心を集中するわけでもない。「自己」と「非自己」がどこまでも循環するために、両者の間に明確な境界はいつまでも存在し得ない。そこに、進化する生命の本質が隠されていることを主張していきたいと思う。

境界の固定化を招くがんの「がん」一階層「間」の横型分断と階層「内」の縦型分断一

明確な境界を持たないことが、成長・発展するシステムの特徴であるならば、境界の成立と固定化が、そのような発展システムの崩壊の基準になるに違いない。がんの「がん」を考えてみることは、こうした問題の一般的図式を見い出すことにつながる。

そこで、がんとして、文字通り、がん細胞を想定してみよう。二つのタイプのがんの「がん」が考えられる。一つは、細胞がその中に階層構造を持つことに関係する。前章で、ウ

ウイルスの増殖と細胞の増殖とは相容れないことを述べた。それ故、病原性大腸菌 O-157 という細菌の細胞が検出され続けていても、ウイルスが増殖しないために発病しないケースがあった。逆に、ウイルスが増殖し続けていれば、O-157 が細胞溶解を起こしてしまう。そのために、ペロ毒素が腸内に放出されることになる。これが、大腸菌が検出されないにもかかわらず、発病するケースであった（本書第六章、p5 参照）。

細菌の細胞の代わりにがん細胞を、そして、細菌に感染するウイルス（バクテリオファージ）の代わりにがん細胞に感染するウイルスを想定すれば、がん細胞の溶解が起こるはずである。がん細胞の中で増殖するウイルスは、がんの‘がん’と言えよう。その場合、ウイルスは正常細胞には感染せずに、がん細胞にだけ感染し、その内部でのみ複製することが要求される。私は、こうした手法が確立すれば、がんの治療法として期待できるのではないかと思った。ところが、調べていくうちに、ウイルスを用いたがんの治療法は既に検討され、研究されていたことがわかった。具体的には、がん細胞に感染するウイルスの一つとして、DNA がんウイルスとして知られているアデノウイルスが、臨床試験に向けて研究されていた（日経サイエンス、1996 年 12 月号、p154）。

本来、アデノウイルスは、正常細胞に感染すると、細胞の増殖抑制を排除し、細胞をがん化に向かわせてしまう。こうした細胞の‘変態’を専門用語で“形質転換”と呼ぶ（ダルベッコ、1979）。この形質転換細胞からは、ウイルスは生み出されない。そのため、細胞は死滅することなく、いつまでも分裂を続けるのである。これが、細胞のがん化である。

ここで、アデノウイルスが用いているトリックとは、正常細胞がもつ p 5 3（分子量 53000 にちなんで名付けられた）と呼ばれるタンパク質に、ウイルスの遺伝子産物が結合する点にある。p 5 3 タンパク質が持つ機能の一つとして、細胞分裂の抑制が以前から知られていた。ところが、最近になって、別の機能として、細胞核内の DNA に傷が生じた場合に、その細胞の自殺—すなわち、アポトーシスを引き起こすことが知られるようになってきた。P 5 3 は、いわゆる多機能タンパク質だったのである。こうした多機能タンパク質にウイルスタンパク質が結合してしまうと、本来の機能である細胞分裂の抑制やアポトーシスによる細胞死が起こらない。そのために、細胞はがん化することになるのである。

ところで、大部分のヒトのがんでは、p 5 3 に異常が認められている。（もちろんそれは、必ずしもアデノウイルスに感染したとは限らない。）そこで、アデノウイルスの方にも変異を起こさせて、正常の p 5 3 にはウイルスタンパク質が結合できないようにする。すると、異常な p 5 3 をもつがん細胞にのみ、この変異アデノウイルスは感染し、増殖を始める。つまり、がん細胞は死滅するのである。こうして、「正常細胞の変異によって生じたがん細胞を、がんウイルスの変異によって生じた変異型がんウイルスで溶解させる」という奇妙なストーリーが成立するのである。それは、‘宿主’であるがん細胞に、‘寄主’であるウイルスが感染して増殖を始めるという、細胞が持つ階層構造を巧みに利用した戦略と言えるのである。

確かに、がん細胞は分裂を繰り返して、どこまでも増殖する。こうした分裂細胞の内部で、その‘宿

主’細胞よりも、速やかに分裂し増殖する‘寄主’ウイルスは、がんの‘がん’と呼ぶにふさわしい振る舞いをしているのである。それは、‘宿主’と‘寄主’という階層間の、いわゆる‘横型の分断’と言える。ここで用いた、‘横型の分断’というのは、トインビーが文明の解体期における知見から導いた、「地理的には混ざり合っているが階級間闘争が見られるような階級間に生じる‘横の分裂’」に対応する。がんを‘がん’で制することも不可能ではない。

補足：<がんの‘がん’にも、‘がん’はある>

第一章で述べたウイロイドを思い出してほしい。細菌であるバクテリアに感染するウイルス（バクテリオファージ）に、さらに感染するウイロイドのことを、寄主（パラサイト）であるウイルスの寄主と言う意味で、スーパーパラサイトと呼んでいる。（スーパーパラサイト—すなわち、寄主の寄主—とは、今の文脈では‘がん’の‘がん’と言える。）こうしたウイロイド様分子を、仮に、がん細胞に導入できれば、がんの‘がん’の‘がん’が実現する。同型の単位が‘入れ子’構造をつくる様式は、がんという病気の場合でも、生命現象一般の場合でも変わらないのである。

ここで、がんの‘がん’のもう一つのタイプについて簡単に触れておきたい。それは、トインビーが導いた知見、すなわち、「地域を分かち闘争に見られるような、地理的に単純に分離される‘縦の分裂’」に対応して考えることができる。がんの場合は、例えば、血管が新しく増成されることがなく、そのためにがん細胞に向かって栄養を提供することがなければ、悪性化することも転移することもできない。血管という物理的なネットワークを持たないがん細胞は、まわりの正常細胞から実質的に隔離されているからである。この場合、まわりの正常細胞は、本来のがん細胞にとっての‘がん’と言える。というのは、正常細胞は、がん細胞と血管との間に立ちふさがる物理的な障害となるからである。従って、この‘がん’のタイプは、同一階層内—今の場合、同じ細胞集団内—での‘縦型の分断’と言えるのである。

がん細胞の再分化 — ‘相対性’の証明—

先に、一つの細胞では、がん細胞であるかどうかを決めることができないことを指摘した。つまり、発生生物学者の浅島誠が述べているように、「相手に対する振る舞いから見てがん細胞であることがわかる」のである。つまり、「一つの細胞が、ある細胞群に対してはがん細胞でありながら、別種の細胞群に対してはがんではない」ということがあり得ることになる。

二つの具体例を示そう。

第一の例は、植物の奇形腫として知られる“クラウンゴール (crown gall)”である (小島、1995)。

補足：<植物の‘がん’であるクラウンゴール>

クラウンゴールの名の由来は、植物の茎と根の境界部 (クラウン) にできたこぶ (ゴール) による。“根頭がん腫”ともいう。クラウンゴールは、細菌のがん遺伝子 (Ti プラスミド) が取り込まれ、形質転換を起こしたものである。この遺伝子の働きで、細胞増殖に必要なオーキシシンとサイトカイニンが異常に作り出され、クラウンゴールが形成されるのである (マインズ、1991)。

この病気は、ある土壌細菌の遺伝子によって、植物細胞が形質転換を起こすことによって起こる。1950年代のブラウンの実験によると、それだけをガラス容器の中で培養すると、どこまでも増殖を続け、がんとして振る舞うことが示されている。もちろん、この奇形腫細胞を植物の茎に移植すれば、移植した部分に奇形腫が新しく形成される。ところが、新芽を摘んで、そこにこの奇形腫細胞を植え込むと状況は一変する。新しい茎が育ち、正常に発育したからである。この正常細胞とがん細胞からなる‘キメラ’植物は、ついには花をつけ、実を結んでしまった。つまり、奇形腫細胞が、どの細胞と接触しているかによって、善玉にも悪玉にもなってしまったのである。こうしたところに、がんという概念が絶対的なものではなく、相対的なものと言われる根拠がある。

もちろん、植えついだ部分の茎の細胞をガラス容器の中で培養してみると、再び腫瘍性の増殖を示したのである。この事実から、がん化を起こさせた遺伝子は、外見だけからは正常に発生を遂げている‘キメラ’植物の細胞にも存在していたことがわかる。それにも関わらず、植物発生の‘場’に置かれることによって、その細胞は、がんの特性を失ってしまったのである。このように、クラウンゴールの場合、がん遺伝子を保持しているがん細胞が植物発生の‘場’に置かれることによって、そのがん細胞が正常細胞へと‘再分化’するのである。こうしたがん細胞の‘再分化’に加えて、がん遺伝子そのものが失われても、もちろん、がんの特性は失われる。実際に、腫瘍由来の茎に実った種子は、減数分裂の際にがん遺伝子そのものを失う。そのため、そこからは常に完全な正常植物が育つことも確かめられている。

第二の例は、ミンツらによってマウスを用いて行われた実験である。“テラトカルシノーマ (teratocarcinoma)”と呼ばれる奇形がん腫は、それ単独では増殖を続ける。もちろん、そのような悪性がん細胞をマウスに接種すると、奇形がん腫を形成して、マウスは死ぬ。ところが、同じ悪性がん細胞を胎児に植え込み、借り腹で育てて出産させると、正常マウスが生まれるのである。これは、動物発生の‘場’にあって、がん細胞の特性が失われた

例である。

これら植物と動物の二例から予想できることは、がんの“自然治癒”あるいは、“自然退行”の可能性である。

補足：＜エピジェネティックながん＞

動物のテラトカルシノーマは、細胞が、がん型から正常型へ‘再分化’することから、遺伝子の突然変異以外の要因によるエピジェネティックながんと考えることができる（イルメンゼー、スティーブンス、1989）。その状況は、動物の個体発生において、同一遺伝子を保持しながら細胞が‘分化’していく状況と対応している。一方、植物のクラウンゴールの場合は、がん遺伝子を取り込まれて形質転換が起こっているために、厳密な意味では、遺伝子導入によるジェネティックながんと言える。しかし、植物発生の‘場’に置かれると、テラトカルシノーマの場合と同様に、がん型から正常型へ‘再分化’する。この状況から考えると、エピジェネティックながんとも言える（Kauffman,1971）。というのは、がん遺伝子が導入されていても、その影響を打ち消す効果が正常細胞からの‘場’の作用によってもたらされ、細胞ががん遺伝子を持ちながらも、遺伝子外的（エピジェネティック）に一すなわち、遺伝子のさらなる突然変異を起こすことなしに一正常型の表現型を示していると考えられるからである。（エピジェネティックについては、例えば、Kauffman,1969；Jackson et al., 1986；Sachs, 1988 を参照されたい。）

つまり、動物のテラトカルシノーマにおける‘がん化’は、正常な遺伝子型が持つ異常な表現型の一つと考えられ、植物のクラウンゴールにおける‘再分化’は、異常な遺伝子型が持つ正常な表現型と考えられるのである。‘がん化’と‘再分化’では、正常型と異常型の変換の向きは全く逆である。しかし、細胞内で働いている遺伝子外的一すなわち、エピジェネティックな機構は同一なのである。

現代分子生物学の知見によると、細胞の分化という現象は、その遺伝子型は同一でありながら、表現型が多様に変化している。その根元においては、単一の調節タンパク質が一つの細胞型の一つずつ対応している訳ではないことが明らかにされている。多数の調節タンパク質が、多様に組み合わせを変えて、多様な細胞型一すなわち、細胞多型一に対応しているのである。（細胞多型については、第十章を参照のこと。）アナロジーで言えば、多様な抗体分子をコードするのに、遺伝子が組み合わせを変えていること（遺伝子組み換え）に相当する。従って、ある特定の組み合わせの場合には、ある特定の細胞型が表現されると考えられている。そのために、細胞分化においては、遺伝子レベルの変異は、基本的に不用であるばかりでなく、場合によっては不都合である。抗体遺伝子の場合には、遺伝子再構成に加えて、超突然変異と呼ばれる高頻度の突然変異も利用されている。すなわち、遺伝子外のいわゆるエピジェネティックな機構こそが、進化によって生物が獲得してきた細胞分化の基本的な機構なのである。こうした機構があるために、逆に正常遺伝子を持つ

正常細胞のがん化や、がん遺伝子を持つがん細胞の脱がん化（再分化）が可能となるのである。

ところで、神経の細胞は、神経の細胞であり続けるという意味で、細胞にも“記憶（cell memory）”がある。しかし、このような機構それ自体が、新たに生じたエピジェネティックながんが、がんであり続けてしまうことにもなる要因とも言える。一つの‘統一’がたつと、必ず‘不統一’が成立するという西田哲学の主張が、生命のあらゆる場面で見られるのである。

このように細胞間の相互作用からがんを眺めてみると、がんは絶対的な概念ではなく、相対的な概念であることが明らかになった。さらに、この考えを外挿してみると、がん細胞と免疫系との相互作用のあり方によって、がんの生成と消滅が起こることが予想される。そして、実際に、その予想通りなのである。例えば、岡田節人の『がん細胞』（p 52）には、江口吾朗の話として、「イモリでは、冬季には皮膚の上皮性腫瘍が見られるが、夏季には腫瘍が退行しているらしい」と述べられている。その一因として、変温動物の免疫反応が、ある温度以下では機能しないことが指摘されている。

同様の事実は、ウイルスによって誘発されるフエフキカエルの腎腫瘍でも見られている（『がん細胞』、p10）（注）。

注：岡田節人は、『がん細胞』（P 13）の中で、フエフキカエルの腎腫瘍がウイルスによって生じるか否かということについて、次のようなエピソードを述べている。「ある研究者は、実際にウイルス粒子らしいものを腎腫瘍の細胞内に観察したと主張し、別の研究者は、これを追試できなかったという」。ところが、一人の研究者が、それまでに発表された論文全てを再検討した結果、ウイルスの存在に否定的な論文は夏季のカエルを、また、ウイルス粒子を認めたとする論文は、冬季のカエルを用いていたらしいことが明らかになった。ウイルスの存在について全く正反対の結果をもたらした原因は、免疫系が低温では機能しないことであった。このエピソードから言えることは、いわゆる二者択一ではなく、‘対立的共存’というストーリーを思い描く必要性である。実際に、お互いに対立する結論を引き出していた実験が、どちらも正しかったからである。

ところで、この宿主免疫系とウイルスとの相互作用は、先に述べた変異型がんウイルス（アデノウイルス）によるがん細胞の溶解現象を、臨床レベルに適用する際には無視できなくなる。というのも、がん細胞に感染するべき変異型がんウイルスが、感染前に宿主の免疫系によって除去されかねないからである。この場合には、治療の効果は期待できない。どんなに斬新なアイデアでも、物事の一面にばかりとらわれていると、思わぬ落とし穴にはまりこんでしまう危険がつきまとっていると言えよう。

細胞間の相互作用を軸に考えてみると、がんが転移をしながら明確な境界を持たないこと、すなわち、‘境界不在’こそ、がんの立場から見れば、がんとしての成長発達の基準なのである。しかし、その場合は、身体全てがいずれはがんによって侵されていくことになる。この鏡像として、がんの‘自然退行’がある。つまり、胚発生の初期にある正常細胞から受ける発生の‘場’の強い影響によって、がん細胞までが正常細胞へと‘再分化’していくのである。この場合は、正常な胚発生の立場から見ると、がんとの境界がないと言える。

ここで、トインビーが衰弱する文明の特性として述べた点との共通点が見えてくる。彼は、「完全な全体をなす一つの社会にかつては存在していた諸要素間の調和の喪失が、不可避免的に社会的不和の発生へと導く」ことを指摘している。この自己破壊のあり方として、「地理的に分離される‘縦の分裂’」と「地理的に混ざり合っているが階級間に生じる‘横の分裂’」を挙げている。がんの成立に伴って、がん細胞と正常細胞との間に明確な境界が生じること—すなわち、階層‘内’の縦型分断—が、トインビーの言う‘縦の分裂’に相当し、正常細胞であれ、がん細胞であれ、その内部に自由に増殖する‘ウイルス’が感染することによって、細胞の溶解へと導かれること—すなわち、階層‘間’の横型分断—が、トインビーの言う‘横の分裂’に対応すると言えよう。トインビーが、『歴史の研究』において文明をモデルとして得た結論と、私が本章において、がんをモデルとして得た結論とが、まさに一致するのである。

第七章のまとめ

本章では、がんを病気としてではなく、理想生命モデルとして捉えるという逆転の発想を提示した。こうした発想が有効である根拠としては、がんという概念が、絶対的なものではなく、相対的なものであることが指摘できる。実際に、単細胞では、がんであるか否かという判定はできない。他の細胞と比較することによって、はじめてその細胞を‘がん’である、あるいは‘がん’でない、と判断できるに過ぎない。

この点を踏まえて、がんの‘がん’という捉え方を示した。具体的には、細胞間の‘縦型分断’と細胞内の‘横型分断’として、がんの‘がん’が現れることを指摘した。この細胞社会に見られる自己崩壊のパターンは、アーノルド・トインビーが人間社会で発見した自己崩壊のパターンと比較できることがわかる。このように、対象としている時間・空間スケールが異なっても、同じ結論が引き出されたということは、普遍的な法則の発見に向けた第一歩と言えるのである。