

癌悪液質—古くて新しい問題

自治医科大学総合医学第一講座 主任教授、自治医科大学附属大宮医療センター センター長

川上 正舒



カケクチン

今日ではほとんどの方がご存じないか、あるいはご存じであったとしても忘却の彼方に押しやられてしまわれたと思うが、昔々に私達は悪液質の原因物質としてカケクチンという物質の存在を報告した。その当時は、多少は興味を持ってくださった研究者もおられ、また、偉い先生方も研究を支援してくださった。しかし、私自身は研究者としては言うまでもなく、臨床家としても大成できずにその日暮らしを重ねているうちに、何と4半世紀が過ぎてしまい、研究生活の終焉どころか、人間そのものとしての終焉に近づいてしまった。多少は研究の場を求め、また、方策を考えた時期もあったが、私が一人前になれなかった訳は研究者としての実力という問題だけではなく、人間の器量としての問題が大きかったと現在では平常心で己の半生を振り返っている。研究に対する漠然とした憧れを抱いていた医学生時代から、ノーベル賞受賞者達と廊下ですれ違う日々を送っていたロックフェラー大学での留学時代を経て、私にとって「カケクチン」が心底、これだけはどうしても見極めたいという情熱を持ち続ける対象であったのかどうか、「カケクチン」にとっても私の研究生活にとってもその運命を決めたように思う。現在でも新規に癌と診断された患者の66%は悪液質で死亡しているとの報告があるが (Albrecht JT, et al: Hema/Oncol Clin N Amer 10: 791, 1996)、私自身は、癌患者の臨床現場で悪液質を治療できれば死なずに済むという印象を持ったことはほとんど

ない。正直なところ、やはり癌の臨床は腫瘍そのものの進展を止める手段を考えることが本筋であるとの思いがある。もし、悪液質が癌臨床最も大きな課題であると認識していれば、もっと「カケクチン」にしがみ付く人生になったのかも知れない。「カケクチン」は私が最もまじめに研究に取り組んだ時期にやっと真理の女神が“チラッ”と見せてくれた真理の一端であったようだが、それにもかかわらず、私は浮気心でいろいろと世俗の話題を追いかけた結果、その後のこの領域の重要な展開からも疎外されてしまった。

悪液質誘発物質

癌悪液質の原因に、ホルモン様物質が関与するという考えは私達の「カケクチン」が初めてではなく、すでにいくつかの物質が提唱されていた。わが国でも国立がんセンター初代総長の中原和朗らにより「トキシホルモン」が提唱されたのは1950年代である。残念ながらこれらの物質はその性状を検討できるところまで精製することができなかったために、現在では研究史に名前を留めるのみになってしまった。一方、カケクチンは精製され、遺伝子もクローニングされ、その結果、癌の特効薬として注目されていた腫瘍壊死因子 (TNF) と同じであることが明らかとなり、いろいろな意味で注目されることになった。TNFは正常細胞を障害することなく癌細胞のみを壊死に陥らせる夢の抗癌薬となると期待されていた。極めて奇遇であるが、私達が「カケクチン」を同定し

たロックフェラー大学と、TNFの存在が提唱されたスローンケタリング癌研究所はニューヨーク・マンハッタンの東端を走るヨークアヴェニューをはさんで向かい同士にあり、また、両者の遺伝子のクローニングが成功したのも同じ年であった。

カケクチンがTNFと同一であったことの意味

TNFを抗癌薬として開発していた研究者にはカケクチンとTNFが同じであったということは恐らく大きな事件であったことと思われる。カケクチンが悪液質誘発物質であるということだけであったならば、未だ抗癌薬としての希望が皆無になったわけではなかった。悪液質への対策を講ずることができれば癌を縮小消退させる作用を利用する手立ては模索を続ける価値は十分あったはずである。ところが、カケクチンの中和抗体を投与するとエンドトキシンを投与しても動物はショック死しないということが明らかになり、TNFの臨床応用はほぼ絶望的と思われるようになった。そもそもTNFは癌患者が感染症にかかると自然治癒することがあるということにヒントを得て、スローンケタリング癌研究所において数十年間、3代にわたる研究者グループが延々と研究してきたものである。その主要な課題はいかに細菌感染の毒性と抗腫瘍作用を分離するかということであった。従って、カケクチンがTNFと同一物質であり、その中和抗体がエンドトキシンショックを阻止したということは、感染症の毒性として最も重篤な敗血症ショックの成因にもTNFが主要な役割を演じているということである。すなわち、結局、エンドトキシンの抗腫瘍作用とショック誘発作用を分離することが出来なかったということになり、数十年の苦勞の結果は元の木阿弥ということになってしまったのである。

TNFの抗腫瘍作用を活用する試みは、その後もショック誘発と受容体が異なるのではないかと、細胞内の情報伝達系の違いを検討することなどにより完全に放棄されたわけではないが、あまり期待できる成果は得られていない。

TNFを巡る新たな展開 —生活習慣病の主役として

一方、カケクチンとしてのTNFは全く新しい展開をみせている。私達がカケクチン（このころは未だカケクチンという名前を付けておらず、マクロファージ由来の内因性因子と呼んでいたが）の存在を推測した根拠は、癌、細菌感染、寄生虫感染、エンドトキシン血症など異なる原因にもかかわらず生体侵襲時には共通した代謝異常が見られるということから、その背景にはこれらの侵襲に反応した宿主側がその代謝異常をもたらす物質を作るからではないかと考えたからである。その代謝異常は多岐にわたるがその多くはインスリンの作用の阻害によるものと考えられ、インスリン過剰添加でも改善しないことからカケクチンは強力な内因性インスリン抵抗性惹起因子であると考えた（Kawakami M, et al: J Exp Med 154: 631, 1981, Pekala P, et al: J Exp Med 157: 1360, 1983）。糖尿病患者が癌になった時はもとより風邪を引いてもインスリン抵抗性を示し、血糖コントロールが著しく悪化することが知られている。カケクチンはその原因因子であると考えたが、そもそもシックデーのインスリン抵抗性などは大きな問題とされていない（血糖コントロールのためにインスリン必要量が増えるということでは治療上は重要な問題ではあるが）ことから、私達のこの報告は全くといって良いほど注目されなかった。インスリンについては丁度同じ時期にインスリン受容体のリン酸化が発見され、受容体結合後の細胞内情報伝達が大きな話題となっていた。このためわが国でもインスリン受容体後の作用機序の研究には多くの研究者が集まり活発な研究が続けられていた。一方、私の方は一緒に研究したいという後輩は見つからず、また、私自身もインスリン抵抗性の研究手段を手にしながらどれほどその意義を理解していたのかは疑問である。一部の先輩は興味を持って支援をしてくださったが、米国での研究環境に慣れすぎた身には、動物実験もアイソトープ

実験も極めて制限された環境での研究は意気の上
がらないところであった。今思えば、地道に思索
していれば、あの環境でも意義のあることはいく
つかできたはずであった。何と、私達がマクロー
ファージが作るインスリン抵抗性惹起物質（カケク
チン／TNF）を報告してから10年後の1993年に
脂肪細胞がTNFを産生し、それが肥満によるイン
スリン抵抗性の原因であると報告されたのである
（Hotamisligil GS, et al: Science 259: 87, 1993）。
今日、生活習慣病としてわが国はもとより先進各
国で最も大きな健康問題とされているメタボリッ
クシンドロームの原因はこの脂肪細胞の産生する
TNFすなわちカケクチンであると考えられている。

悪液質研究の現況

現在、悪液質誘発物質としてはカケクチン／
TNFに加えてIL-6、IL-8などが知られ、私達が当
初考えたように単一の因子だけの問題ではないこ
とが明らかにされている。これらが相互にネット
ワークを作り、また、その機序もインスリン抵抗
性だけでなく食欲制御の重要性も指摘されるなど
非常に複雑である。その情報量においては私がこ
の研究に手を染めた4半世紀前とは比較にならない
が、悪液質を改善する特效薬が開発されたわけ
ではなく、その意味では大きな進歩があったわけ
ではない。何よりも冒頭に述べたように、悪液質
の改善が癌の臨床における大きな課題と思われて
いないところがこの領域の研究の最大の障害であ
る。しかし、カケクチン／TNFが生活習慣病の
原因因子として注目されているように、今後もこ
の領域の研究からより一般的な興味を引く発見が
出る可能性はある。例えば、脂肪組織の脂肪分解
を促進するとTisudaleらが提唱している tumor
lipid-mobilizing factor（Todorov PT, et al: Cancer
Res 58: 2353, 1998）はその1つである。何よりも
今日の健康問題では食欲の制御と肥満の予防・治
療が最も大きな課題となっており、やせを主要な
症候とする悪液質の成因には肥満の治療の手がかり
が含まれていることが期待できる。

おわりに

研究者には「研究」をしたいという欲求で研究
をするプロの研究者がいる。私はわが国を代表す
る生化学者が重要な糖脂質の構造を決めるという
大きな業績を残されるに至った経緯として、「何
か研究しようとテーマを探していたら、血清を
採った後の血球が沢山利用されずにいたので、そ
の膜の解析をしたのだよ」とおっしゃられたのを
聞いたことがある。この時は、私は研究者のプロ
にはなれないと感じた。私は、もっと臨床的な問
題、少なくとも機能的な問題の解決に必要なで
あると感じないうちはその仕事に夢中にはなれない
気がしたのである。TNFについてもせっかく身近
にありながら、そのような意味では夢中になるべ
きであったにもかかわらず、その意義を理解でき
なかつたという点で己の実力を認めざるを得ない
のである。不遇を嘆いた時期が無くはないが、他
の誰のせいでも環境のせいでもないと素直に思え
る年になったようである。

今日の医療環境は、病院機能評価、個人情報保護法、
研修義務化、近隣の病院の医師不足など、日増しに
医療提供側には厳しい環境への変化が進んでいる。
これらの問題は、事務、医療スタッフともに必死に
対応して下さっているが、病院の運営に関与する立
場から私も全く無視するわけにはいかず、大きなス
トレスとなっている。写真は現実逃避に秩父に花（桜
という意味ではない）を見に行ったときのものである。
花は岩つつじ（県指定の天然記念物）である。

