

## —甲状腺癌の発癌機序—

## 芽細胞発癌説の立場から

高野 徹

大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科学講師

## 甲状腺癌のエビデンスは従来の“癌”の常識からかけ離れている

われわれは長らく、癌という病気は正常細胞が癌遺伝子の異常の蓄積で悪性化（プログレッション）して発生すると信じてきた。しかし、近年甲状腺癌においてこの概念を覆す驚くべきエビデンスが出されている。まず、福島原発事故後の福島県「県民健康調査」の結果、未成年において2,700人に1人という驚くべき高頻度で甲状腺癌が存在することがわかった<sup>1)</sup>。また、微小乳頭癌の長期経過観察でこれらの癌の成長が極端に遅いことが報告された<sup>2)</sup>。この2つの結果を合わせると、甲状腺癌の発生母地は明らかに成人の正常甲状腺濾胞上皮細胞ではない。この事実は以下のエビデンスでさらに裏付けられる。第1に、チェルノブイリ原発事故の際、放射性ヨードによる甲状腺癌のリスクが上昇したのは5歳までの乳幼児にほぼ限定され、かつパセドウ病の治療目的での成人に対する放射性ヨードの大量投与では甲状腺癌のリスクは上昇しない<sup>3)4)</sup>。第2に、マウスの甲状腺に癌遺伝子を導入した場合、甲状腺癌が発生するのは胎生期に導入した場合に限られ、大人のマウスでは発癌作用が観察されない<sup>5)</sup>。これらはすべて、甲状腺癌の発生母地が胎生期からせいぜい幼児期にまでしか存在しない何ものであることを示唆している。

前述の微小乳頭癌の経過観察の報告でさらに驚くべき事実が判明した<sup>2)</sup>。これらの乳頭癌の増殖スピードは年齢と逆相関し、若年者で速く増大し高齢者では増大しない。さらに、経過観察中に癌死した例は皆無であった。韓国では超音波検査が導入された2000年以降、甲状腺癌の手術例が急増し、現在では女性の癌の堂々たる1位である。手術された症例の多くは微小乳頭癌である。従来考えられ

てきたように、甲状腺癌がもともと小さな癌が大きくなってプログレッションして癌死をもたらすなら、この処置は将来における甲状腺癌による癌死を減少させるはずであった。しかし、15年経過した現時点でも甲状腺癌による死亡率の低下傾向は観察されず、韓国社会に深刻な衝撃を与えている<sup>6)</sup>。すなわち、これらの甲状腺癌はプログレッションしないことがほぼ直接的に証明されたのである。

甲状腺腫瘍にはさまざまな腫瘍型があり、予後が極端に異なる。従来、未分化癌は予後の良い分化癌の細胞が癌遺伝子の異常の蓄積でプログレッションして発生するとされてきた。ところが、確かに未分化癌で特徴的に認められる遺伝子異常は存在する一方で、分化癌にしか認められない遺伝子異常も多種類かつ高頻度で観察され、従来の説をとると、分化癌で認められるこれらの遺伝子異常は未分化癌に変化するときに修復されて正常化するという妙な解釈になってしまう<sup>7)</sup>。

まとめると、甲状腺癌は①正常細胞から発生しない、②プログレッションしない、③癌遺伝子の異常の蓄積でプログレッションしない、という従来の考え方ではおよそ理解できない癌なのである。

## 芽細胞発癌の基本理論

これらの現象を矛盾なく説明するのが、われわれが2000年に提唱した芽細胞発癌説である<sup>8)9)</sup>。芽細胞発癌説の基本原理はきわめて簡潔である。従来の古典的多段階発癌説では、腫瘍細胞は分化した正常細胞が脱分化して発生するとしてきた。しかし、この考え方は大きな矛盾をはらんでいる。どんな細胞でも最初は未分化な幹細胞から発生し、徐々に分化して成熟した細胞となる。すなわち、