

多くの癌は喫煙との関連が確認されています。たばこ煙に含まれる発癌物質は重要な遺伝子の転写を阻害し、更に DNA を不可逆的に障害します。受動喫煙では、たばこ煙中の有害物質を主流煙より多く含む副流煙を吸い込むため、能動喫煙とともに受動喫煙にも癌との関連性が認められます。一方、DNA 障害に対して修復する能力の差が、発癌での性差、個人差となって現れます。

全ての癌の原因の約70%は、環境中に存在する因子によるものと考えられており、男性では全癌の34%、女性では全癌の3%は喫煙によるものと推定されています。喫煙との関連が確立されている癌としては、肺、喉頭、口腔・咽頭、食道、膀胱、腎盂、膵の癌が挙げられています。その中でもわが国の肺癌は男女共に罹患数と死亡数が近接し、40年前に比べると死亡数が10倍に増えています。26万人を17年間追跡調査して喫煙と肺癌の因果関係を調べたコホート研究では、非喫煙者を1とすると、喫煙者の肺癌死亡率は男性4.5倍、女性2.3倍となっています。また、毎日20本の紙巻きたばこ（シガレット）を吸い続ける喫煙男性を追跡した場合、その10%が肺癌で死亡し、一方非喫煙男性では肺癌で死亡する頻度は1%です。最近では肺癌にかかった人の8割以上はたばこが原因とされており。しかも本邦では、喫煙する夫を持つ非喫煙者である妻が肺癌になる危険性は1.4～1.9倍と、諸外国の1.1～1.2倍より高い傾向があります。これは諸外国よ

り狭く、気密性の高い住居が関係しているとされ、受動喫煙も発癌と関係します。本稿では、たばこの発癌性について、通常の紙巻きたばこと肺癌の関連を中心に説明してみましよう。

発癌物質；たばこ煙には、喫煙者が吸い込む主流煙といわゆるたばこの煙である副流煙があり、いずれも粒子相物質（いわゆるタール）と気相物質（ガス）ふくんでいます。紙巻きたばこ煙には現在までに4000種類以上の既知の化学物質が同定されており、発癌物質を含む有害物質は数百種類に及ぶとされています。

発癌機序；たばこ煙に含まれる発癌物質としてよく知られている benzo(a) pyrene では、その活性化によって生じたBPDE (benzo(a)pyrene diol epoxide) の様な中間生成物が、共有結合または酸化によって BPDE-DNA 付加生成物を作り、BPDE-DNA 付加生成物が重要な遺伝子の転写を阻害します。更に、BPDE は異常が生じた部位に好んで結合することが知られており、癌抑制遺伝子である p53の hot spot

では G → T の塩基置換による変異が生じ、これらによって DNA が不可逆的に障害されます。

受動喫煙；受動喫煙者は、喫煙者が口元に吸い込む主流煙が口腔や肺を介して再び吐き出される呼出煙と紫煙ともよばれている副流煙とが混じりあっているたばこの煙を吸い込みます。紙巻きたばこ1本あたりのたばこ煙発生量は、主流煙より副流煙の方が多いため、受動喫煙は副流煙が主となります。標準的喫煙条件に従って紙巻きたばこを10服吸った場合、たばこ煙の発生時間は主流煙が20秒、副流煙が532秒となります。単位時間当たりでは主流煙の発生量は副流煙よりかなり多いものの、発生時間が副流煙の方が圧倒的に長いため、副流煙の方が1本当たりのたばこ煙発生量は主流煙より2～3倍多いこととなります。その結果、たばこ煙中の有害化学物質は、主流煙より副流煙の方に多く、たばこ煙の平均粒径も副流煙の方が小さく、有害化学物質は肺内深くまで到達することになります。

発癌の性差、個人差；前述したように非喫煙者を1とすると、喫煙者の肺癌死亡率は男性4.5倍、女性2.3倍となっています。これは、喫煙者が心臓病や脳卒中などの循環器病でなくなる確率（男性1.4倍、女性2.7倍）に比べ高率です。一方、喫煙者が生涯に肺癌になる確率は、60歳までの喫煙で1%以下、70歳までの喫煙で2.4%です。別の見方をすると、70歳まで喫煙しても97.6%の人は肺癌にならな

いこととなります。これらの事実は、たばこによる発癌に性差や個人差があることを示唆しています。

一般に DNA は、障害に対して修復する能力（DRC）を有しますが、この DRC に異常があるとたばこなどの環境によって誘導される発癌の危険性が増加します。BPDE-DNA 付加生成物は基本的な遺伝子の転写を阻害し、ヌクレオチド除去修復（NER）機構で有効に修復されなければ癌化へつながります。近年、DNA methylation という epigenetic な変化によって NER 遺伝子のいくつかが変異すると発癌の危険性が増加することが報告されています。また逆に、たばこに対する“適応”があり、高度喫煙者の DRC が軽度喫煙者の DRC より高い傾向が見られたとする報告もあります。このような DRC の違いが、たばこによる発癌の性差や個人差となって現れます。例えば、DNA methylation を調節する遺伝子の一つである cytosine DNA-methyltransferase-3B 遺伝子のプロモーター領域での多型は、たばこに含まれる発癌物質への感受性を高めると報告され、男性より女性で多型の頻度が高いのです。女性の DRC は男性の DRC より低く、同程度量のたばこに暴露された場合、むしろ男性より女性の方が肺癌の危険性は高いと考えられています。