

老化と毛髪元素濃度：癌の早期発見と予防

兵庫県立先端科学技術支援センター

千川 純一

要旨 Caは神経の情報伝達物質で、その血液中濃度は一定値に厳密に制御されている。Caは、少しでも不足すると副甲状腺ホルモンPTHが分泌され骨を溶かし補充すると同時に、体内の全細胞に溢れてくる。この現象は不足なのに起こるのでCaパラドックスと呼ばれる。

細胞にはCaイオンを汲み出すポンプと、流入の抜け道「イオンチャンネル」が備わっていて、ポンプはいつも働き、通常はチャンネルが閉じているので細胞内のCa濃度が低く保たれている。信号はチャンネルを開いてCaの流入で伝達される。Caが不足すると、チャンネルが開いてしまい、Caが細胞中にあふれ、情報伝達が阻害され、種々の病気の原因となるので、チャンネルの開閉を知る簡単な方法が求められてきた。しかし、細胞を分析しても、細胞内には小胞体、ミトコンドリアなどの貯蔵庫があるので、このCa増は検出できない。

そこで毛髪に注目した。毛髪は毛母細胞で作られ1ヶ月に1cmほど伸びる。この毛母細胞への流入は毛髪への流出と平衡するので、毛髪の蛍光X線分析で流入量がわかり、Ca不足を検出できる。放射光を使うと毛髪1本、長さ0.2 mmで分析でき、毛髪[Ca]はチャンネルが開の高値と閉の低値との二つになり、その中間値がないことが分かった。

加齢によりCa不足のチャンネル開が長期に続き、細胞に流入したCaが蓄積されると、Caが充足となりチャンネルが閉じ、毛髪[Ca]は約8ヶ月かけて低値に降下する。すると、またCa不足となりチャンネルが開いて高値に急上昇し、数年の周期で低値と高値の間を往復する。癌はCa高値で発生し、毛髪[Ca]は癌のサイトカインPTHrPによる独特の降下を示す。乳癌患者の毛髪を毛根から先端へと分析すると、3年前の癌発生が記録されていた。

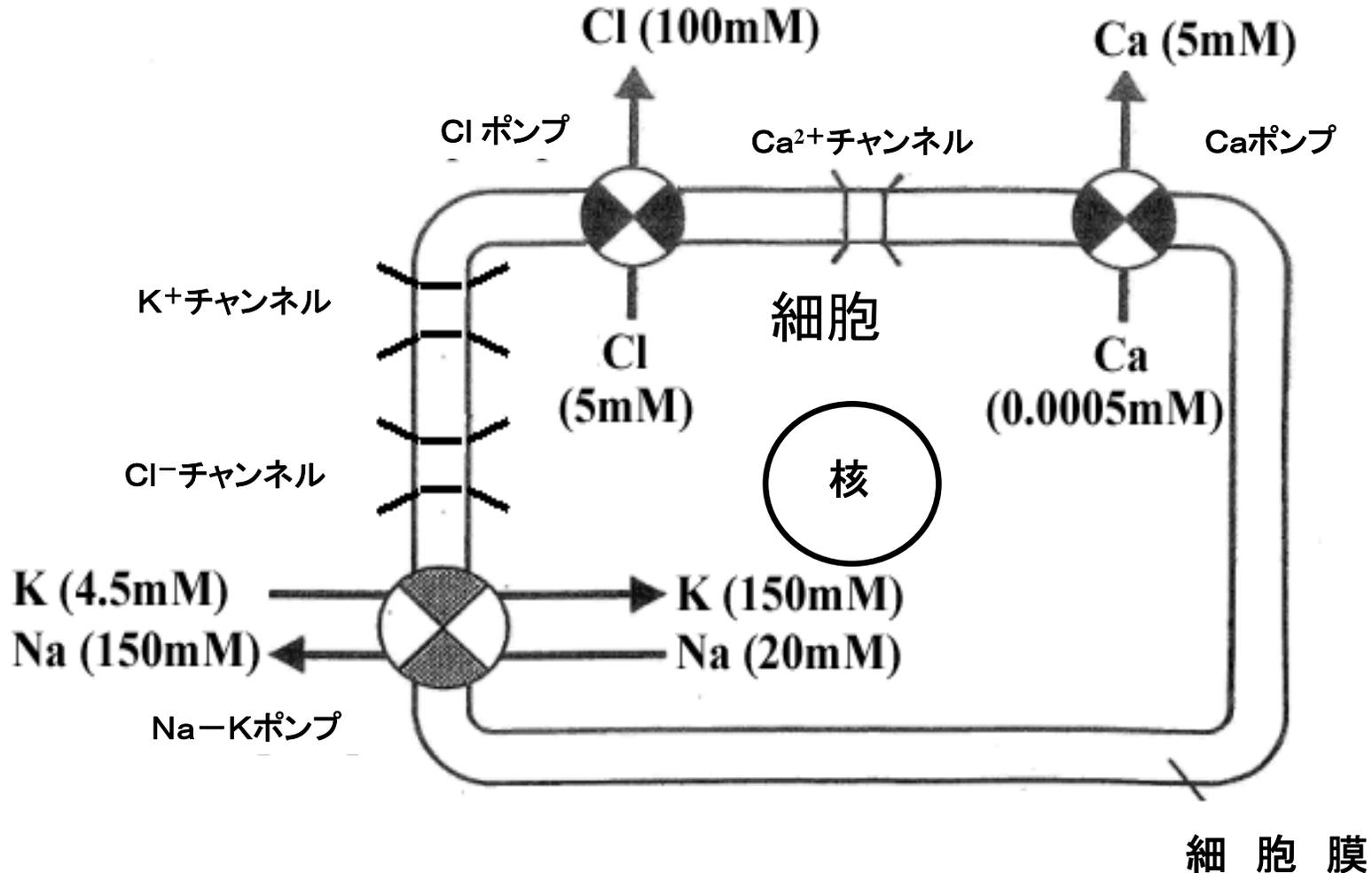
生体の情報伝達物質には、Caのほかに、K、Na、Mg、Clなどがあり、これらのイオンポンプはすべての細胞に備わっており、人体の全エネルギーの3割を消費している。情報はまさにエネルギーで、研究課題としては、まだまだ奥行きが深い。

細胞の信号伝達はイオンで

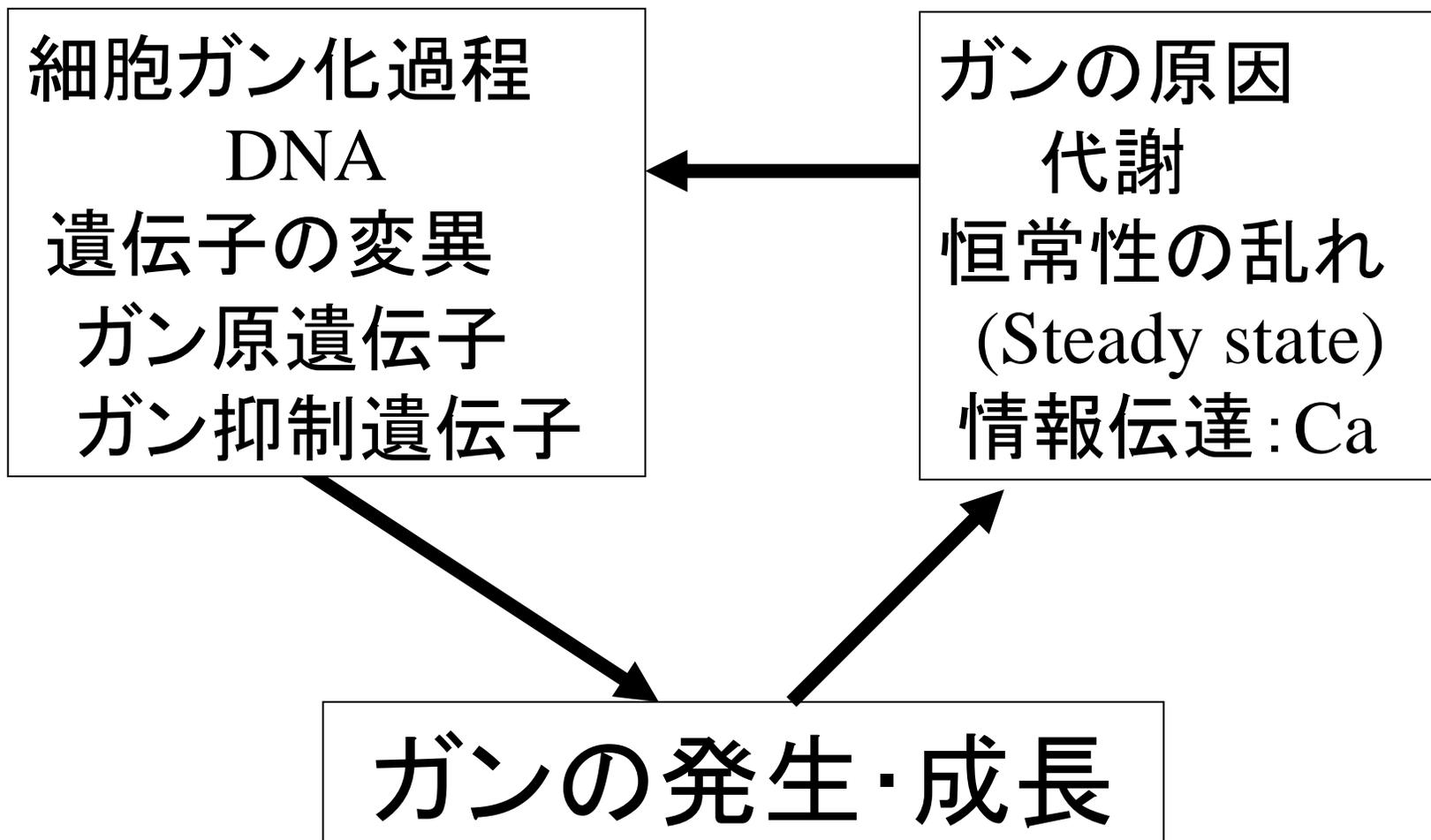
イオンポンプ: 細胞へのエネルギー蓄積 30% of ATP

イオンチャンネル: 細胞からのエネルギー放出で信号伝達

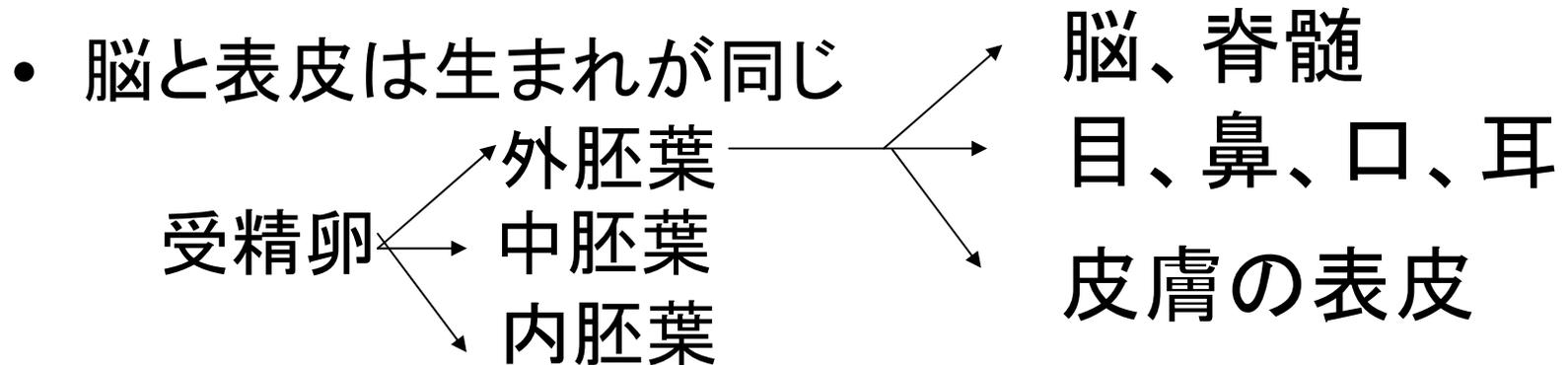
生物物理の成果を全身の健康に活かすには



ガンの研究 生物の特徴はDNA情報による自己複製と、エネルギーや必須物質の合成・分解を制御してホメオスタシスを維持する代謝と考えられる。ガン研究では細胞の異常増殖を起こすガン化の過程が遺伝子の変異の蓄積によることが明らかにされてきた。一方、ガンの原因については代謝の乱れがカギを握っているように思われる。細胞の代謝の乱れから、ガン化の過程を経てガンが発生すると、ガン細胞が放出する物質が代謝をさらに狂わせるという悪循環が起こる。ここでは、最も重要な情報伝達物質Caイオンの代謝を毛髪分析で調べた。



脳・表皮・毛髪(毛髪研究の意義)

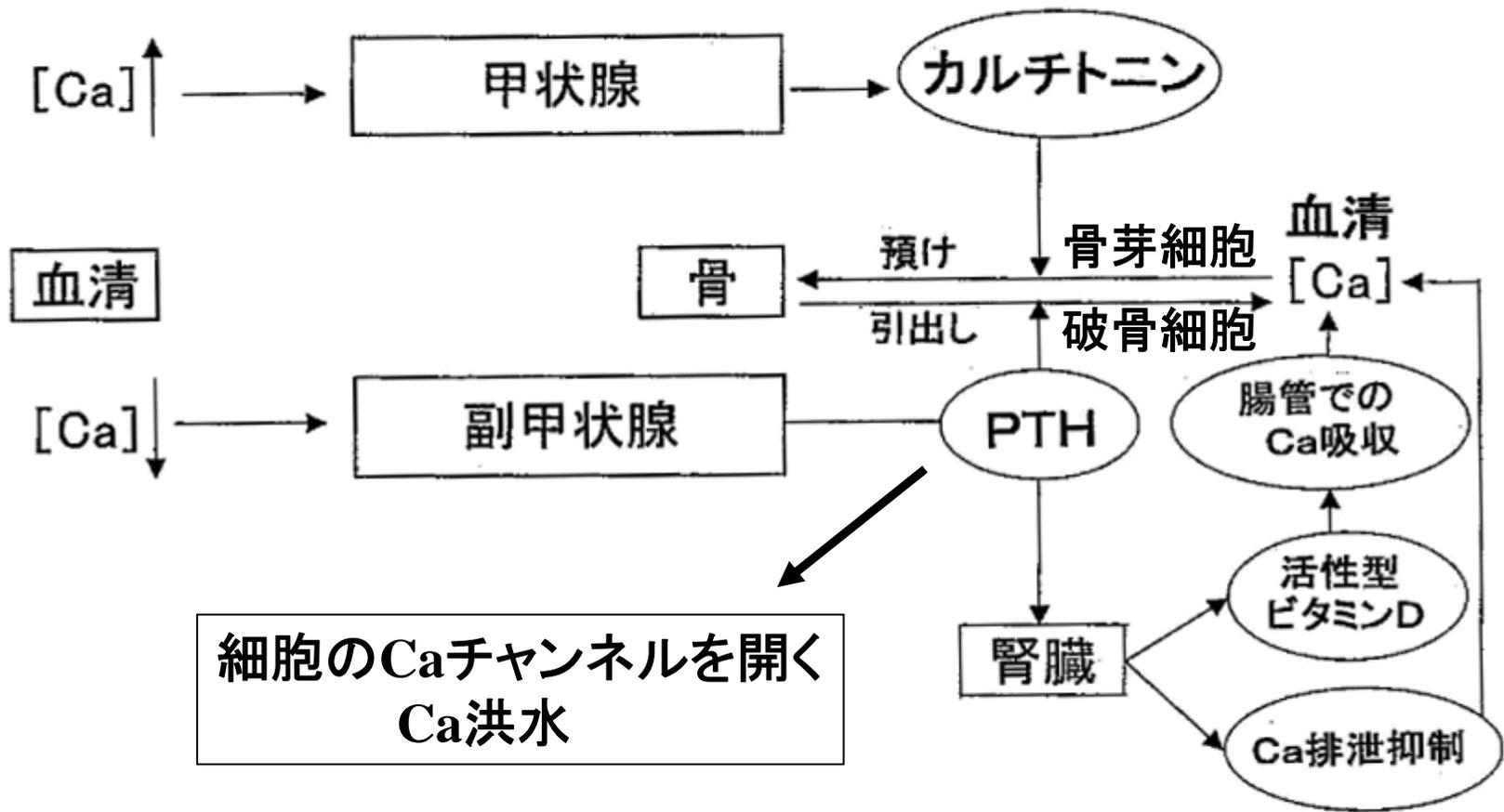


- 表皮を作るケラチノサイト細胞
イオンチャンネルを開閉する物質の受容体が
神経細胞と同じくらいある

(伝田「第三の脳」による)

ガン腫瘍は体腔の内表面の表皮細胞で起こる

血液中のカルシウム濃度[Ca]の制御



PTH = 副甲状腺ホルモン
(Parathyroid Hormone)

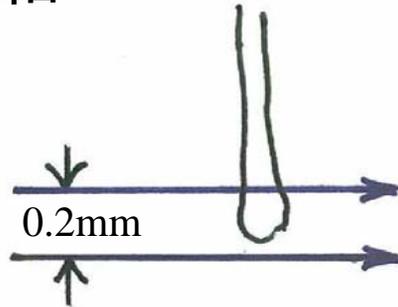
カルシウム制御システム：Caパラドックス

血清中のカルシウム濃度を一定に保つ制御システムを上図に示す。血液（血清）のカルシウム濃度[Ca]が増加すると、それを骨に預けるように働くカルシトニン（Calcitonin, CT）が甲状腺から分泌される。逆に減少すると、副甲状腺ホルモン（Parathyroid hormone, PTH）が分泌されて、骨から血液中へCaが溶け出す。PTHは腎臓にも作用し、Caの尿への排泄を抑制し、またビタミンDを活性化して腸からのCaの吸収をよくする。こうしてPTHは血液中の[Ca]を高める。それと同時にPTHは全身の細胞のカルシウムチャンネルを開かせて細胞内にCaが流入してあふれさせる。その結果、情報伝達を妨げ、細胞機能が劣化する。Ca不足なのに細胞内濃度が上昇する矛盾を含むので、「カルシウムパラドックス」と呼ばれ、これが原因で発症する病気にはアルツハイマー病、結腸ガン、糖尿病、動脈硬化、腎臓結石、白内障などがあり、総称して「Caパラドックス病」と呼ばれる。

毛髪1本の蛍光X線分析 (FXA)

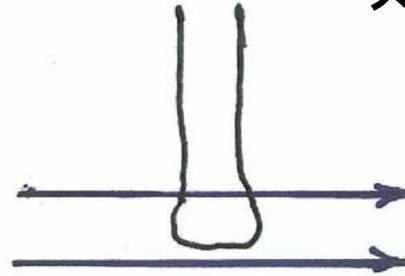
太さによる誤差を避ける

細



蛍光X線強度 A

太

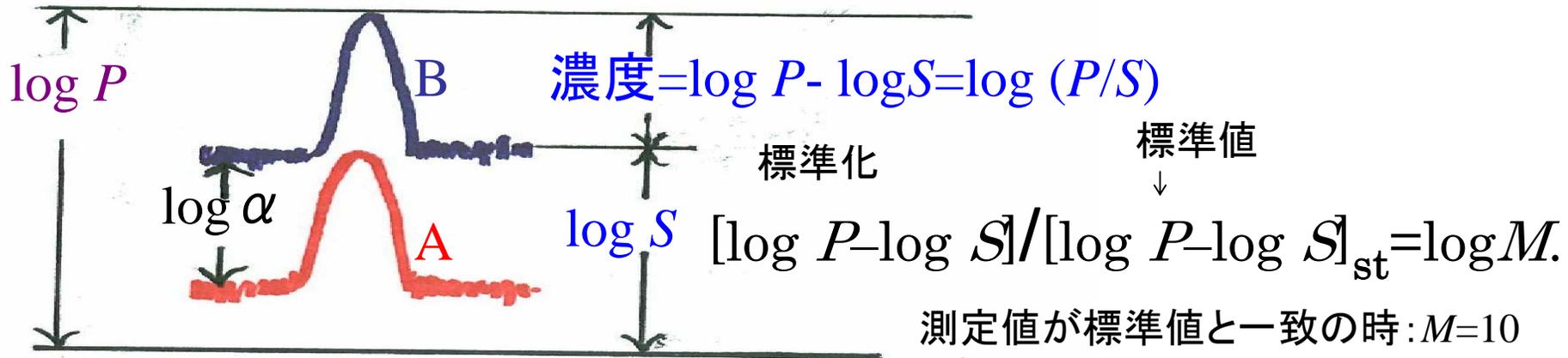


蛍光X線強度 B

$$A < B$$

$$A = \alpha B \quad \alpha = m_A / m_B$$

$$\log A = \log \alpha + \log B = \log B + \log \alpha$$



毛髪元素濃度の精密測定

元素濃度(毛髪1グラムに含まれる元素の量)を求めるには、照射X線ビームの中に入る毛髪の質量を正確に測らねばならないが、それが難しく、毛の太さや型によって、測定結果が大きく変動してしまう。そこで太さに関係なく正確に測定する方法を考えた。

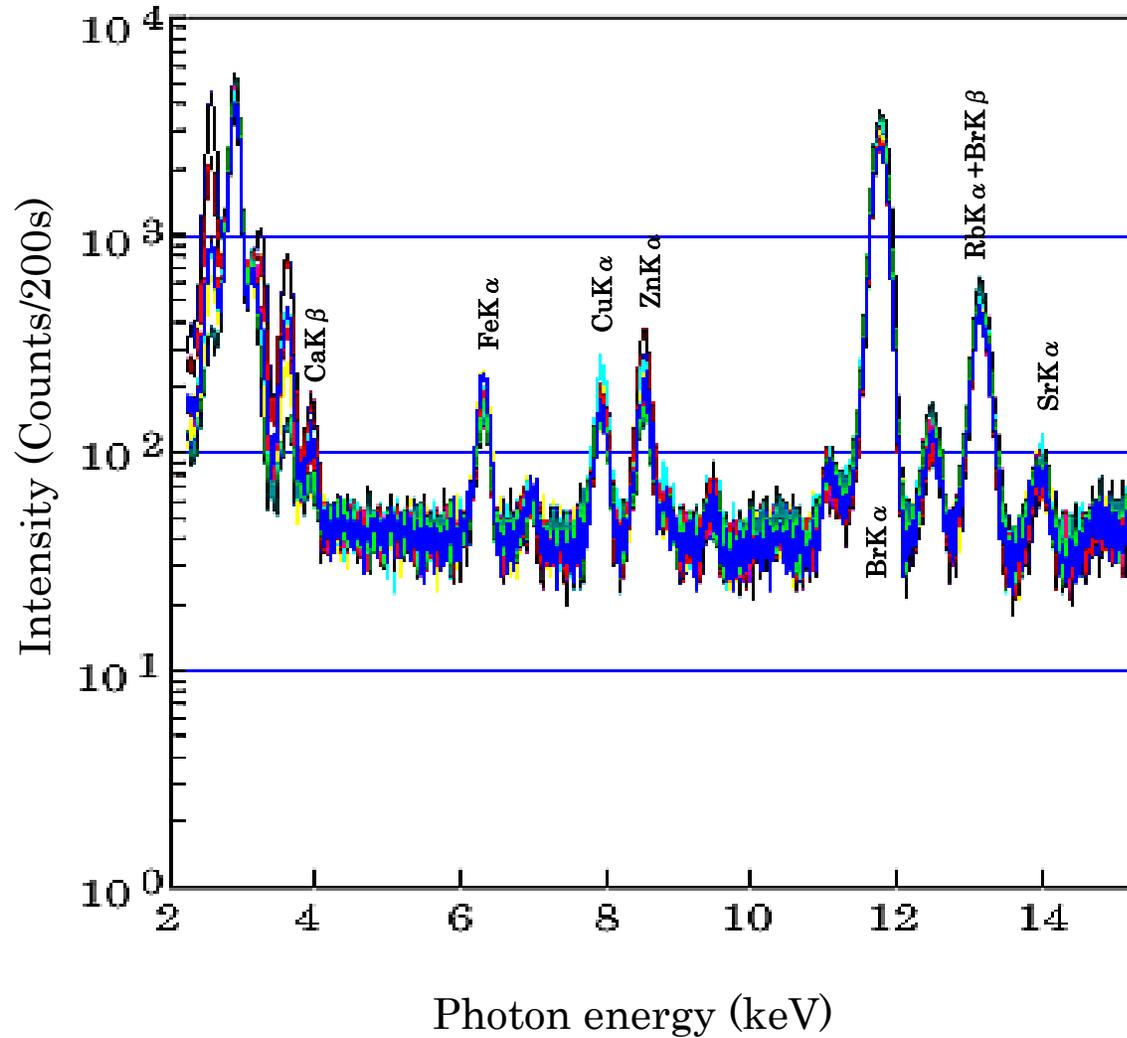
蛍光X線の強度が太い毛で A 、細い毛で B とすると、比例関係 $A = \alpha B$ が成り立つ。 α の値を正確に決定できないので分析値がバラつく。そこで対数をとると、 $\log A = \log \alpha B = \log B + \log \alpha$ となるので、二つのピーク $\log A$ と $\log B$ は一方を $\log \alpha$ だけずらせば重なる。すなわち、ピークの高さを $\log P$ 、バックグラウンドを $\log S$ とすると、 $[\log P - \log S] = \log(P/S)$ は不変で、元素濃度になる。実際、 S は試料からのX線散乱によるもので、測定部の質量に比例し、 P/S は単位質量中の元素の量、すなわち元素濃度となる。

以下の棒グラフは、スペクトルのピークの高さをバックグラウンドから測り、そのまま標準値が10になるように拡大(規格化)したものである。数式で示すと、健康な標準値 $[\log P - \log S]_{st}$ と比較するために、測定された値 $[\log P - \log S]$ を次式によって規格化し、 M の値を対数目盛でプロットした。

$$[\log P - \log S] / [\log P - \log S]_{st} = \log M \quad (1)$$

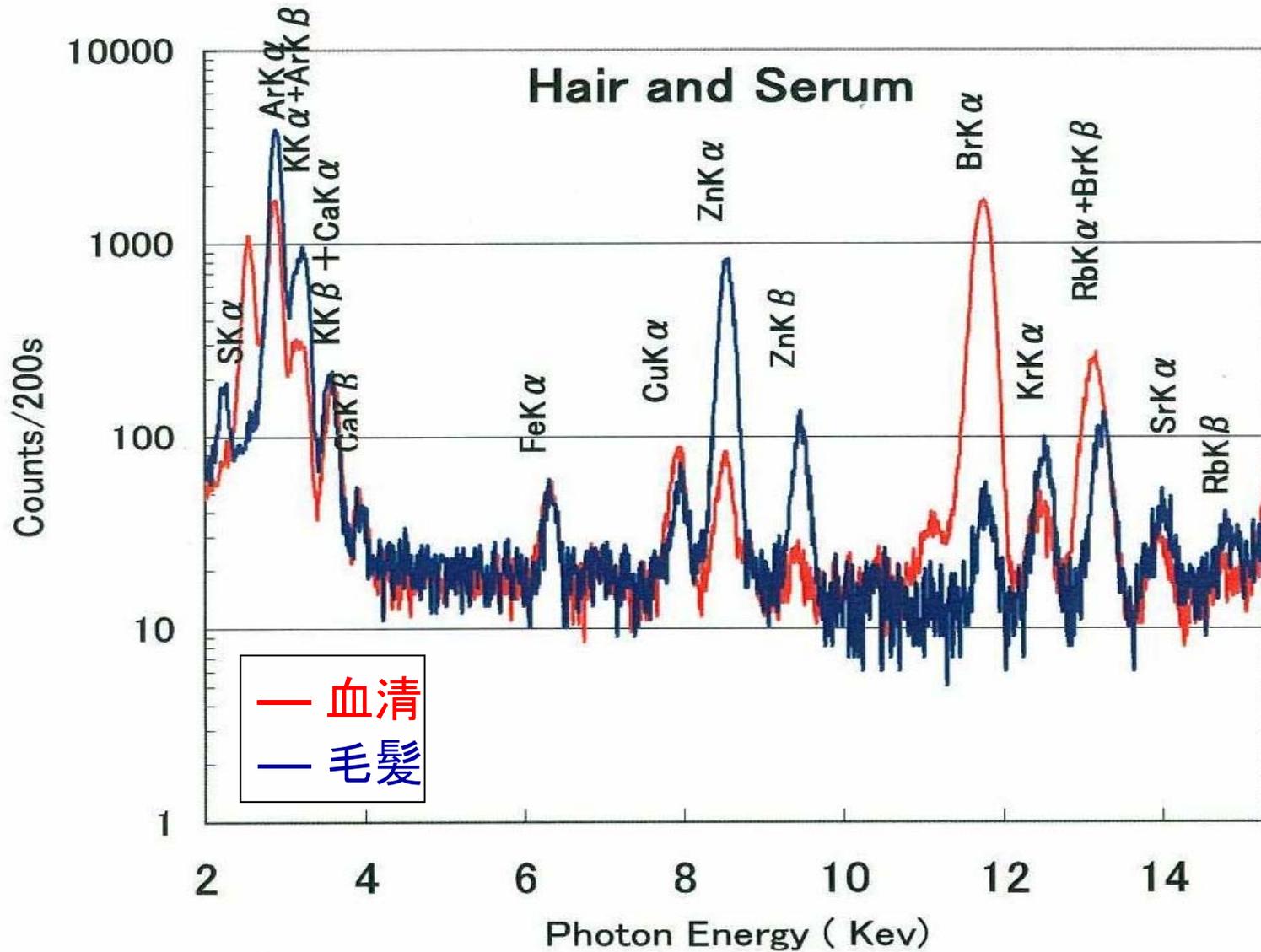
すなわち、健康な標準値は $M = 10$ である。この方法では、元素の濃度の絶対測定をしないで、標準値を定めておいて、その何倍になっているか、相対測定値が高精度で得られる。

健常者8人の血清スペクトル 血清元素濃度の恒常性



血清中の元素濃度には個人差がなく、8人の被験者全員のスペクトルピークは、ほぼ重なった。このことは、ここで検出されている微量元素Ca, Fe, Cu, Zn, Br, Rbなど、すべて重要で、その血清中の濃度は恒常的に一定に制御され、万人共通の元素濃度になっていることが分かった。そして、健康な場合には、これらの元素はそれぞれに一定の割合で毛髪に入ってくるので、血液との関係から毛髪の標準濃度値を決めることができる。しかし、病気になると、血清中の元素濃度は正常値に維持されているのに対して毛髪濃度は大きく変動する。たとえば、食物にはCa, Fe, Cu, Znなどの、必須の金属元素だけでなく、Ti, Cr, Ni, Mnなどの金属が含まれ、これら金属の必要量を越えた分は肝臓で胆汁として排泄されている。この排泄機能は肝臓ガンになると著しく劣化し、毛髪にはこれらの元素が出てくる。毛髪や皮膚に排泄されるので、血清を分析しても正常であって、肝臓ガンでこの機能が劣化することが、これまで血液だけをしらべてきたので、全く知られていなかった。

毛髪と血清の蛍光X線スペクトル



スペクトルピークが重なれば毛髪中の元素濃度と血清濃度は比例する

毛髪と血清との元素濃度の関係

血清元素濃度は一定値に制御されている

乾燥した血清の元素Xの濃度 $[X]_S$

イオンを除去してから乾燥した血清の濃度 $[X]_P$

乾燥血清中のイオン由来の濃度 $[X]_I = [X]_S - [X]_P$

毛髪濃度 $[X]_H$ 毛母細胞のイオンチャンネル

閉のとき $[X]_{HC}$

開のとき $[X]_{HO}$

$$\text{Ca} \quad [Ca]_{HC} = [Ca]_P \quad [Ca]_{HO} = \frac{1}{2} [Ca]_I^2$$

$$\text{Sr} \quad [Sr]_{HC} = [Sr]_P \quad [Sr]_{HO} = \frac{1}{2} [Sr]_S^2$$

$$\text{Br} \quad [Br]_{HC} = [Br]_P \quad [Br]_{HO} = (2 [Br]_I)^{\frac{1}{2}}$$

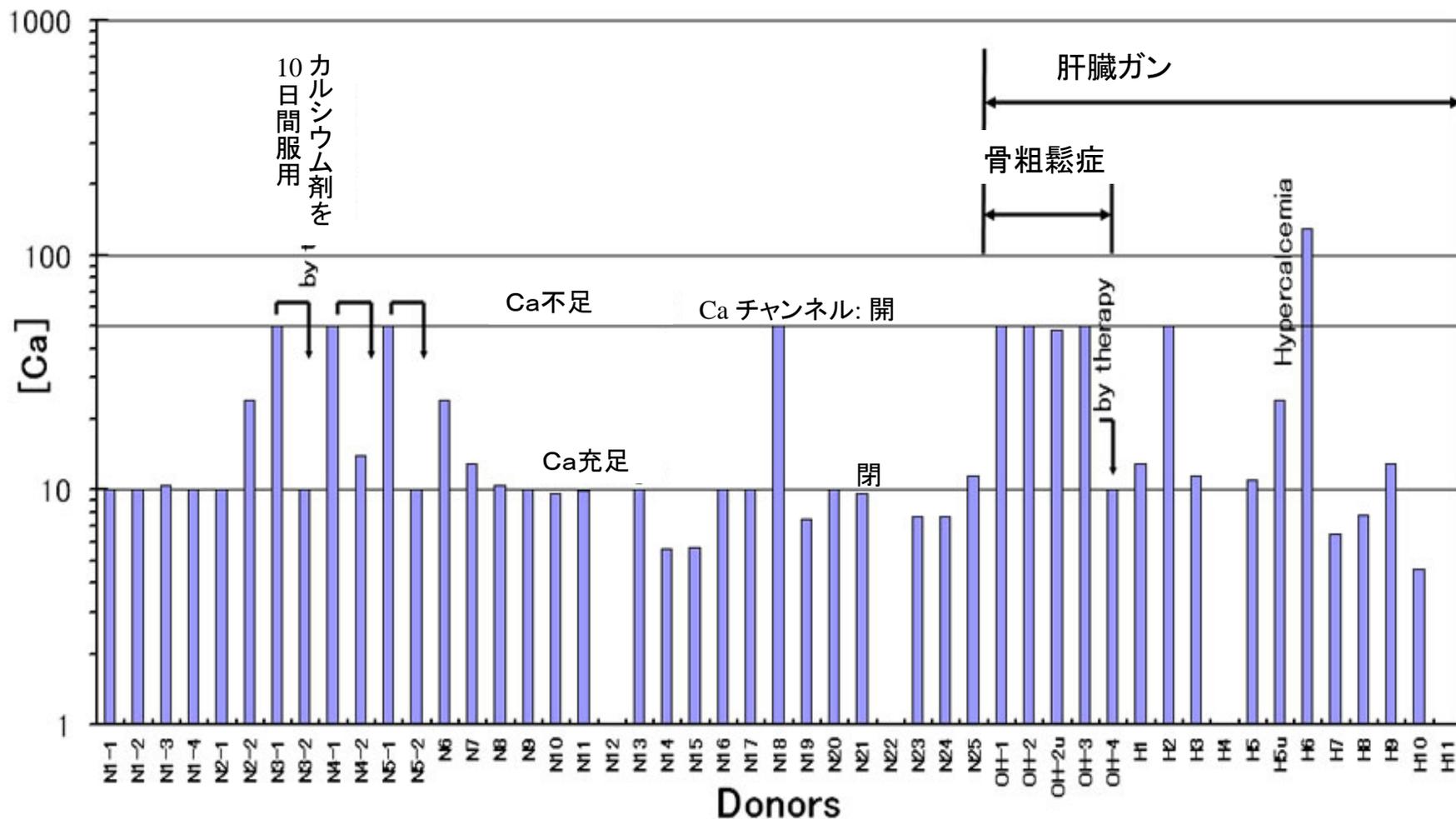
$$\text{K (出入:逆)} \quad [K]_{HC} = 9.6 \text{ mg/g} \quad [K]_{HO} = 1.2 \text{ mg/g} \quad \text{ポンプ止} 0.3 \text{ mg/g}$$

$$\text{Zn} \quad [Zn]_H = [Zn]_P^2$$

$$\text{Cu} \quad [Cu]_H = [Cu]_P$$

$$\text{Fe} \quad [Fe]_H = [Fe]_P$$

毛根の[Ca]: 健常者25人と肝ガン12人



健常者の毛髪[Ca]はCa不足の時の高値とCa充足の時の低値に分かれる。これら二値の間の遷移は速く、中間値がない。(N6はガンの前兆)

上図は37人の毛髪を分析した結果で、毛髪Ca濃度は毛母細胞のCaチャンネルの開閉に応じて高低二つのレベルに明確に分かれている。確認のため、高レベルの被験者3人にCa剤3ACa(Active Absorbable Algal Calcium)を10日間毎日Ca900mgの割合で服用してもらい、再び毛髪を採取して毛根を分析すると、低レベルの毛髪濃度に変わっていた(矢印)。それゆえ、高レベルはCaの不足に対応する、すなわち、血清中の[Ca]が下がってPTHが放出され細胞のCaイオンチャンネルが開いた状態を示している。チャンネルが開いて細胞内Caイオン濃度は血清のそれと平衡しているので、高レベルは一定値に揃う。この結果は血清と毛髪間の化学平衡として数式化できる。これに対して、低いレベルはチャンネルが閉じていて、毛母細胞に供給される蛋白分子に乗かってCaが毛髪に入るので、毛髪成長に必要な蛋白の流入量によって毛髪Ca濃度は制限されている(steady state)。蛋白に乗っている[Ca]は、血液が酸性に傾くと、減少するので、毛髪濃度はわずかに変動する。

- 血清中の蛋白: アルブミン、グロブリン、フィブリノーゲン
- 血清中の $[Ca]_s = 10\text{mg/dL}$
- 半分は蛋白分子
- 蛋白量: $4\sim 5\text{g/dL}$ 蛋白1gは1mgのCaを含む
- 半分は Ca^{++} 、情報伝達するので $[\text{Ca}^{++}] = \text{一定に制御}$

<詳細>

被験者37人の内、N1~N25は健常者、H1~H11は肝臓ガン、OHは肝臓ガンと骨粗鬆症を併発した1人の患者で、OH1~OH4は6ヶ月間隔で測定したものである。OH1~OH3の高値はカルシウム剤を服用しつづけても低値にならなかったが、肝臓の腫瘍(大きさ40mmが2個)が治療で消えて[Ca]高値が低値(OH4)になった。(OH2とOH2uは毛根と毛根から1mm離れた位置で測定したもの)

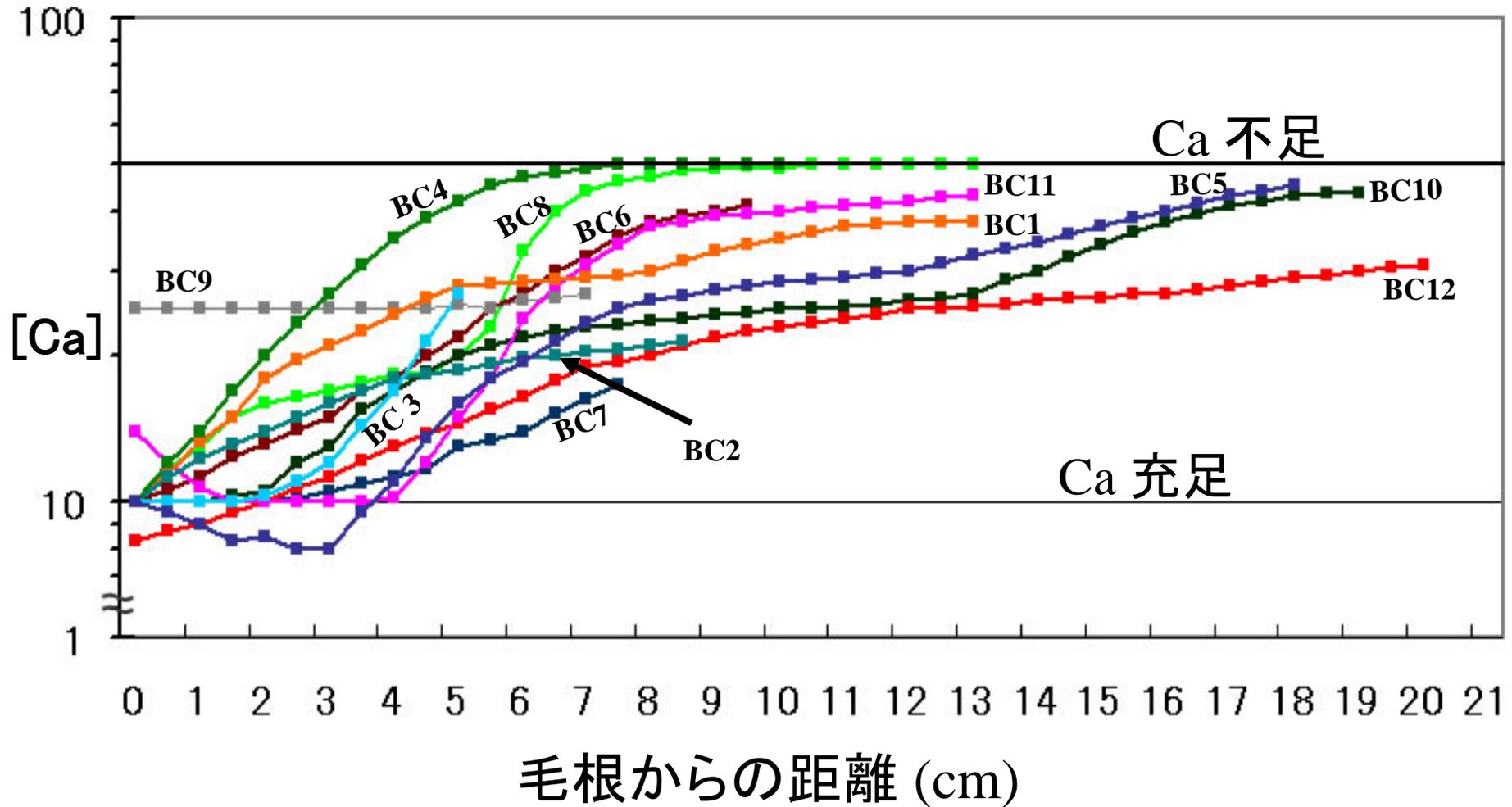
これまでの結果のまとめ

- 健常者の毛髪カルシウム濃度は高値と低値の二つに分かれ、その間の中間値がない。毛髪は毛母細胞で作られ、1ヶ月に約1cmの速さで成長する。毛髪元素濃度は血液から毛母細胞への元素の流入と等しく[Ca]の高低の2値は毛母細胞のCaチャンネルの開と閉に対応している(血清中の[Ca]は一定に制御されている)。Caが不足すると副甲状腺ホルモンPTHが分泌され、骨を溶かすと同時に全身の細胞のCaチャンネルを開かせるので、高値の毛髪[Ca]はCa不足を意味している。PTHは血液に乗って全身に移動するホルモンなので、PTH受容体をもつ細胞は毛母細胞と同じように高低2値をもつ。骨を溶かす破骨細胞と骨を形成する骨芽細胞は同時に働いていて、全身の骨は3年間ほどで新しくなる。従ってCaの排泄と吸収のバランスがくずれると、Ca不足による毛髪[Ca]の高値が続くことになる。

乳ガンの検出

- ガンは、一般に、2～10年にわたる長期の準備期間を経て発病すると想像されている。そうならば、高感度の分析で準備状況が分かるはずである。
- 乳ガンの早期発見には乳房に生じる腫瘤(しこり)や石灰化(カルシウム塩が沈着した状態)のX線撮像が行われている。それゆえ、患者にはカルシウム代謝の異常が推測される。しかし、乳ガン患者の毛根のカルシウム濃度は正常の低値であった。そこで、下図のように毛根から尖端へと測定すると、[Ca]は毛根からの距離とともにゆっくり増加し、毛髪成長速度から8～40ヶ月前には高値であったことがわかった。すなわち毛根の[Ca]が高値と低値の間の中間の値を示すと「要注意」と判定できる。

乳ガン発症までの毛髪[Ca]変化

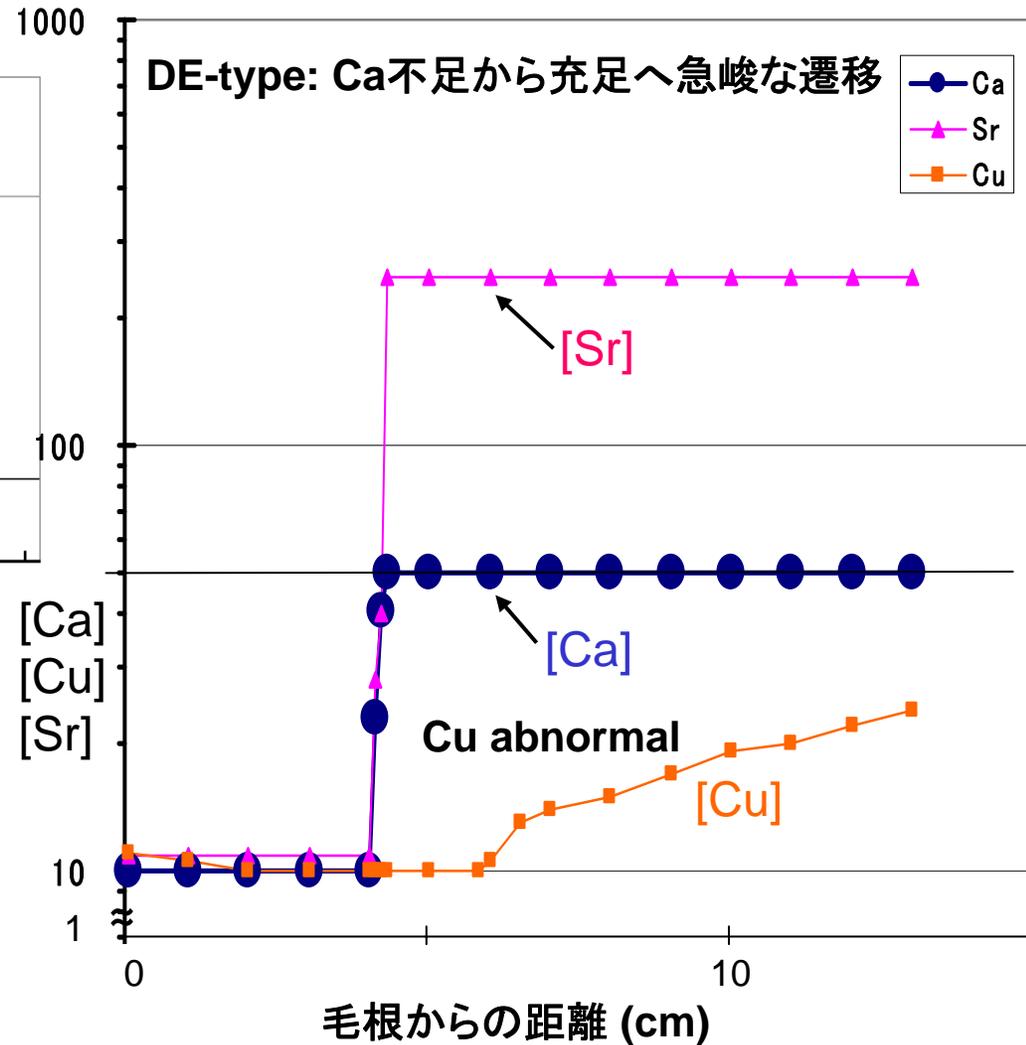
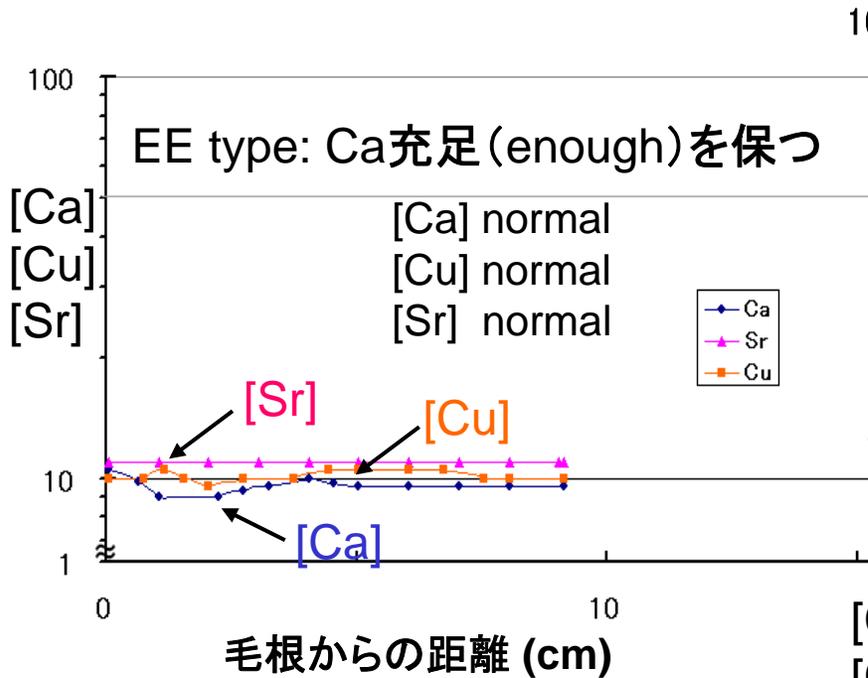


ガンは[Ca]の高値 (Ca deficiency)で発生し、[Ca]の低値 (Ca enough)へ降下しながら成長する。BC9はきわめて早期のガン(BC10と同じタイプで中央部に対応する)

Ca代謝：毛髪[Ca]履歴の 4 Types (非ガン)

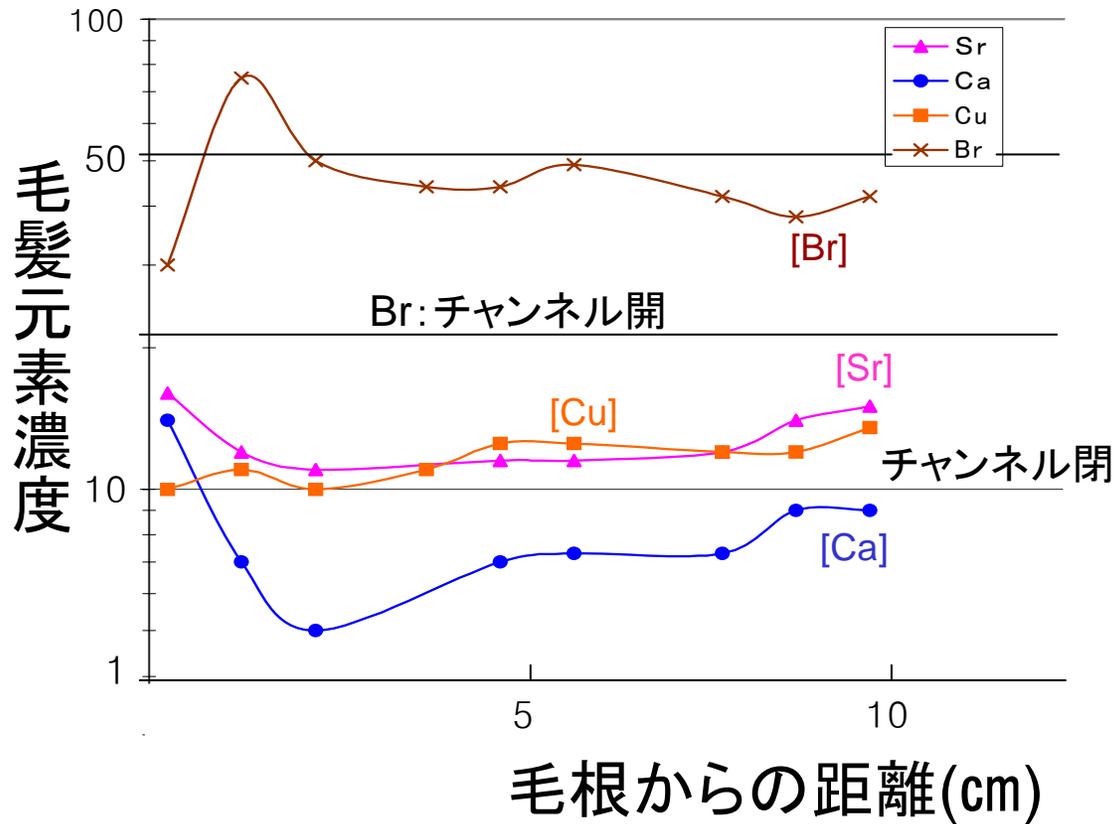
- (1) EE型 毛根から先端まで元素濃度が正常
- (2) DE型 Ca充足の低値と不足の高値の間の
急峻な遷移：チャンネル開閉型
- (3) DA型 Caチャンネル閉でCa不足： $[Ca] < 10$
Acidosis ($[Br]$, $[Cl]$ 増)で蛋白Caのイオン化
- (4) LD型 Long-period Ca Deficiency
長期のCa不足・チャンネル開

健常者の毛髪[Ca]の履歴：EE型とDE型



高レベルの[Ca]に連動して[Cu]が増加

DA型 : Ca Deficiency with Acidosis by PTH



測定9ヶ月後に脳梗塞

LD型 : Long-period Ca Deficiency

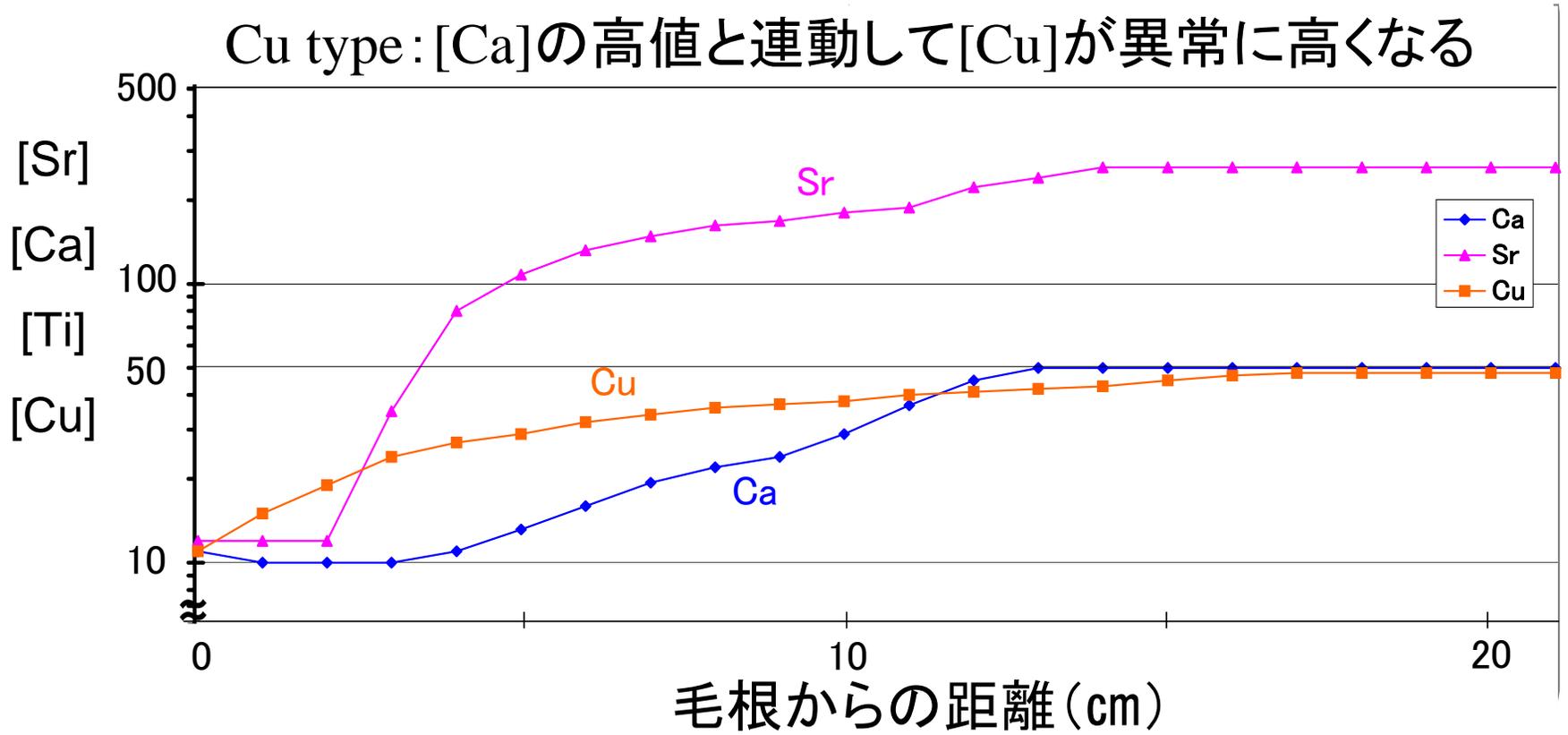
長期に[Ca]の高値が続くと
毛髪 [Cu] または [Ti] が異常に高くなる

過剰の金属元素は肝臓で胆汁として排泄される
副甲状腺ホルモンPTHはCaイオンチャンネルを開かせ細胞にCaをあふれさせる(Ca洪水)
肝細胞にあふれ出たCaは[Cu]または[Ti]の排泄作用を劣化させる
個人差によって[Cu] ↑ or [Ti] ↑

LD型 : Long-period Ca Deficiency (非ガン)

長期のCaチャンネル開による 毛髪元素の蓄積と回復 (Cu-type)

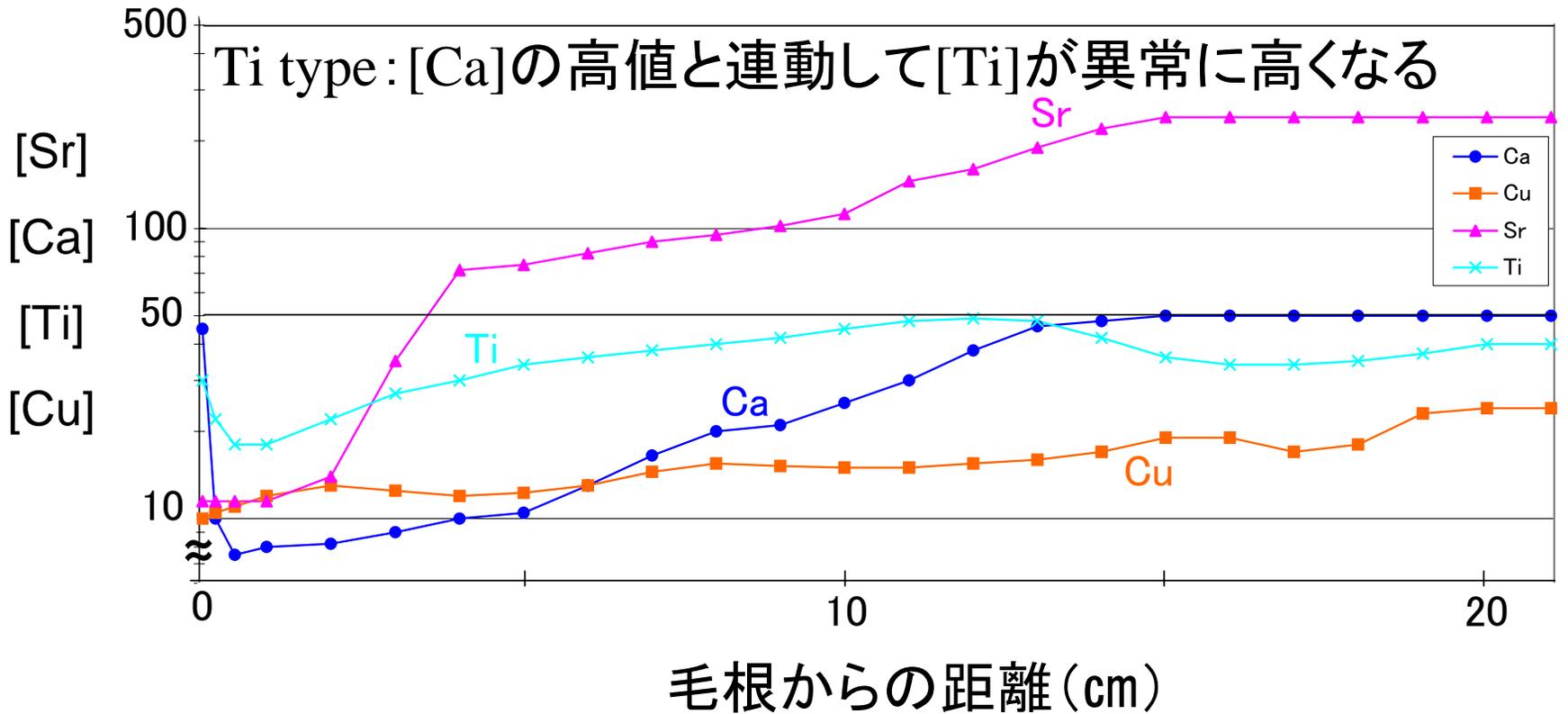
Cu type : [Ca]の高値と連動して[Cu]が異常に高くなる



[Ca]([Sr])は高値が長期に続いた後、正常値にゆっくり減衰する

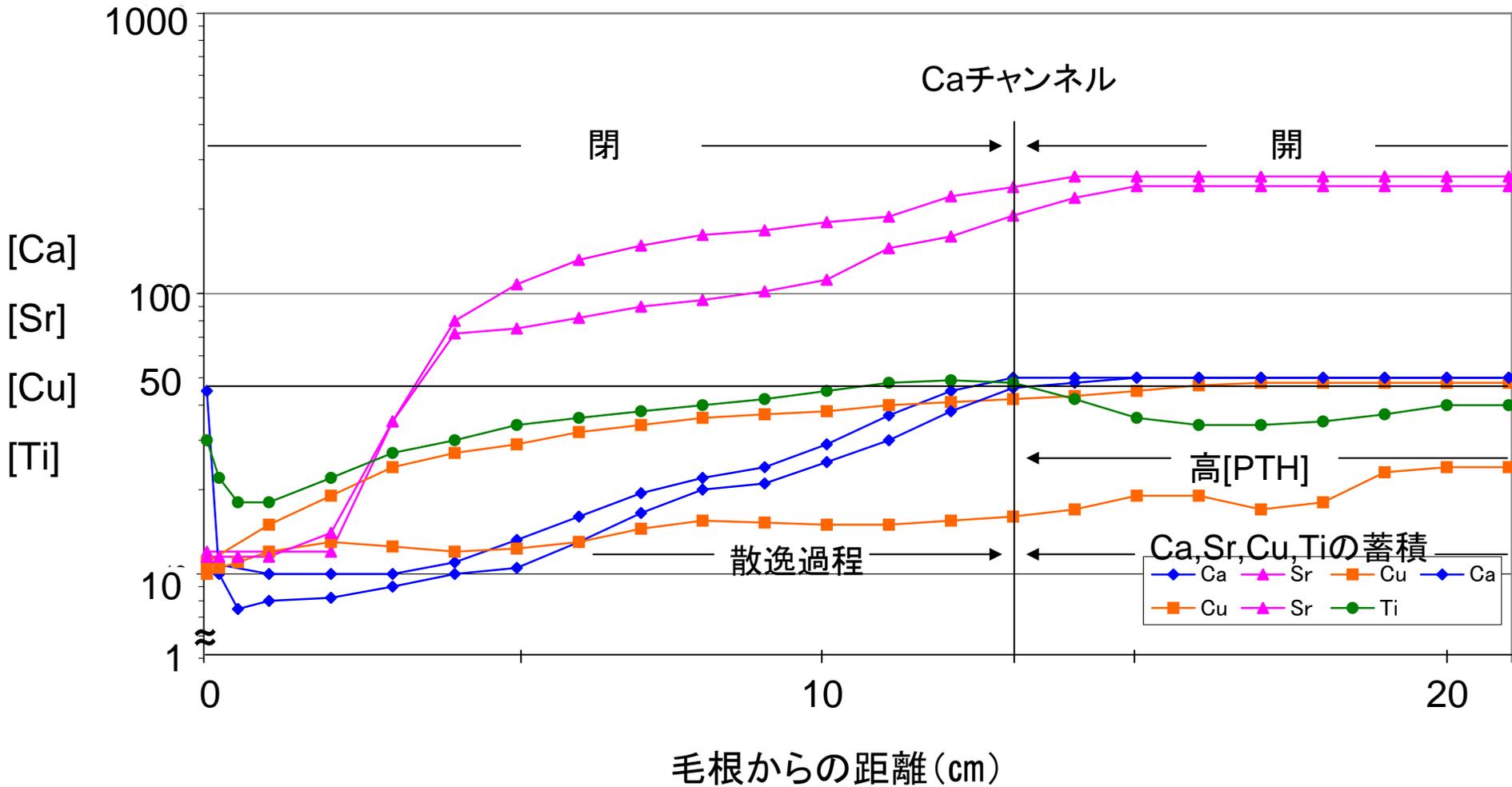
LD型 : Long-period Ca Deficiency(非ガン)

長期のCaチャンネル開による 毛髪元素の蓄積と回復 (Ti-type)



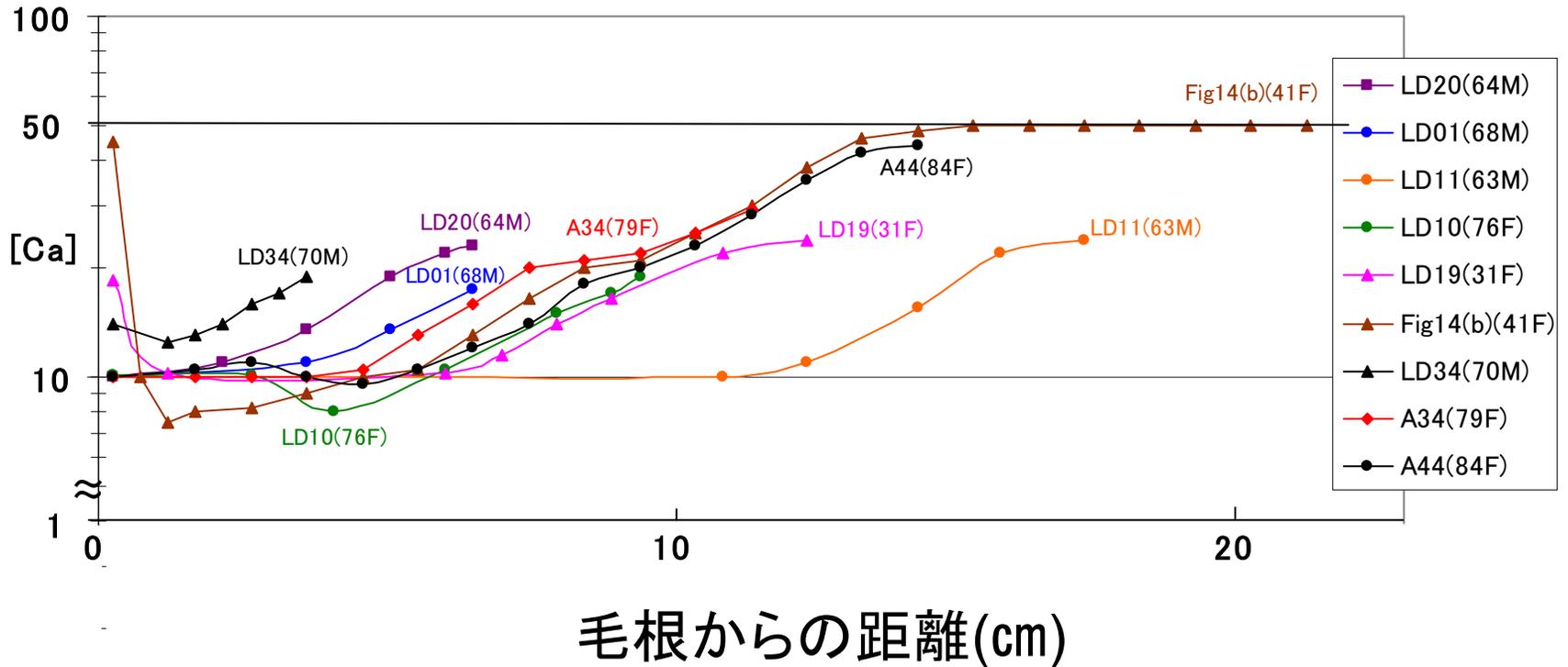
[Ca]は正常値に減衰した後、毛根近くで再び高値に急変する

Cu type と Ti type を重ねてみると、



両者が同じ[Ca]の減衰曲線を示すので、長期に続いた[Ca]高値の終点でCaチャンネルが閉じたと考えてよい。しかし、長期に細胞内に蓄積された元素濃度が正常値に回復するのに[Ca]は9ヶ月、[Cu]または[Ti]は12ヶ月を要し、両者とも脂肪肝になっていた。

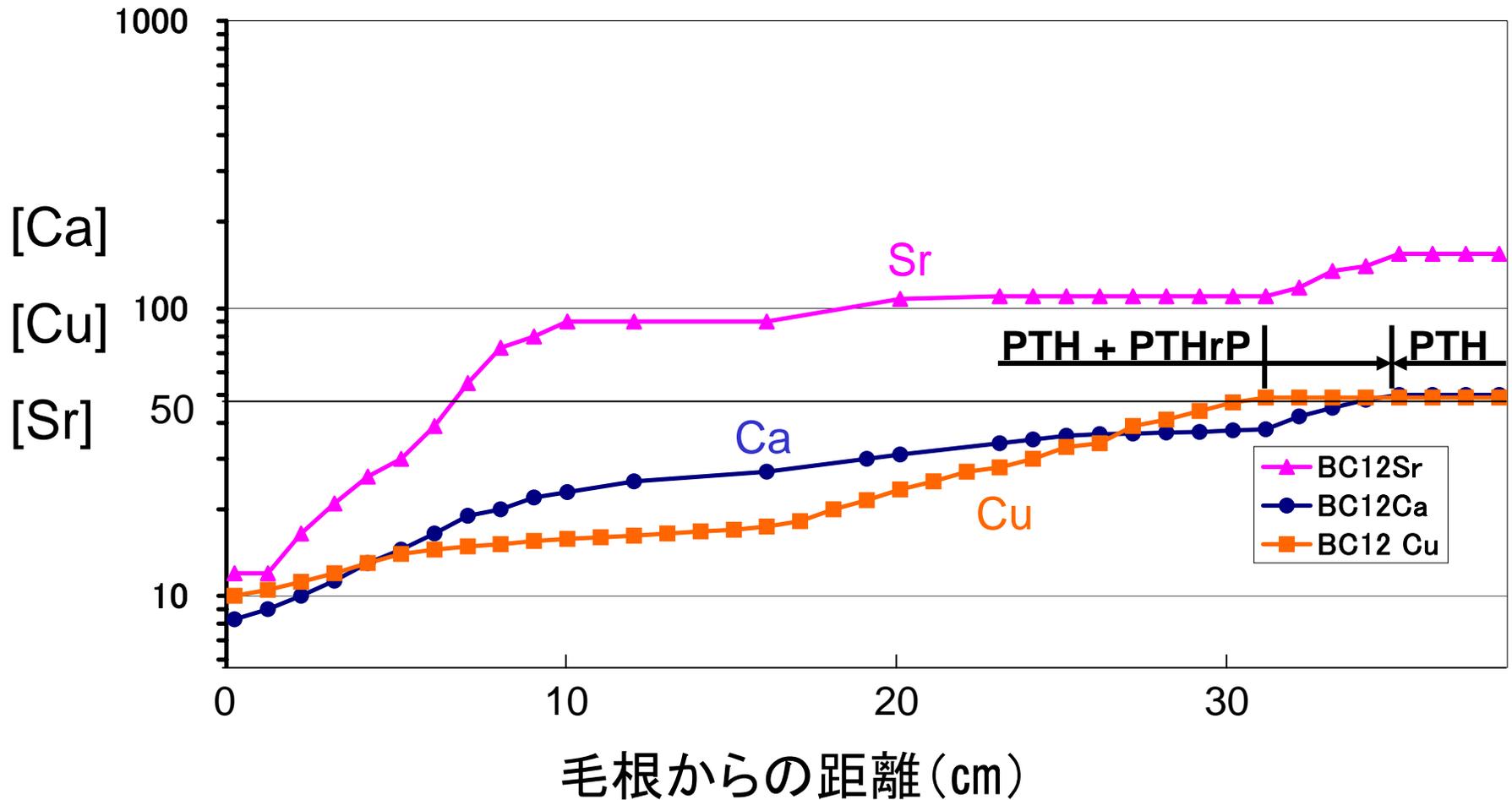
LD型(非ガン)9人の毛髪[Ca]の変化



毛髪が短くてLD型の全域が見られないが、年齢(括弧内の数字)にかかわらず同じ減衰曲線を示し、毛根近くで高値に急上昇するものがある。

LD型から乳ガンが発生

毛髪中の[Ca]、[Sr]、[Cu]は特異な減衰をする



毛根からの距離36cmの時点までチャンネル開の[Ca]高値が続いて、ガンが分泌するPTHrPがチャンネル閉の細胞数を増やして[Ca]は減衰する。

なぜ癌の早期発見ができるのか

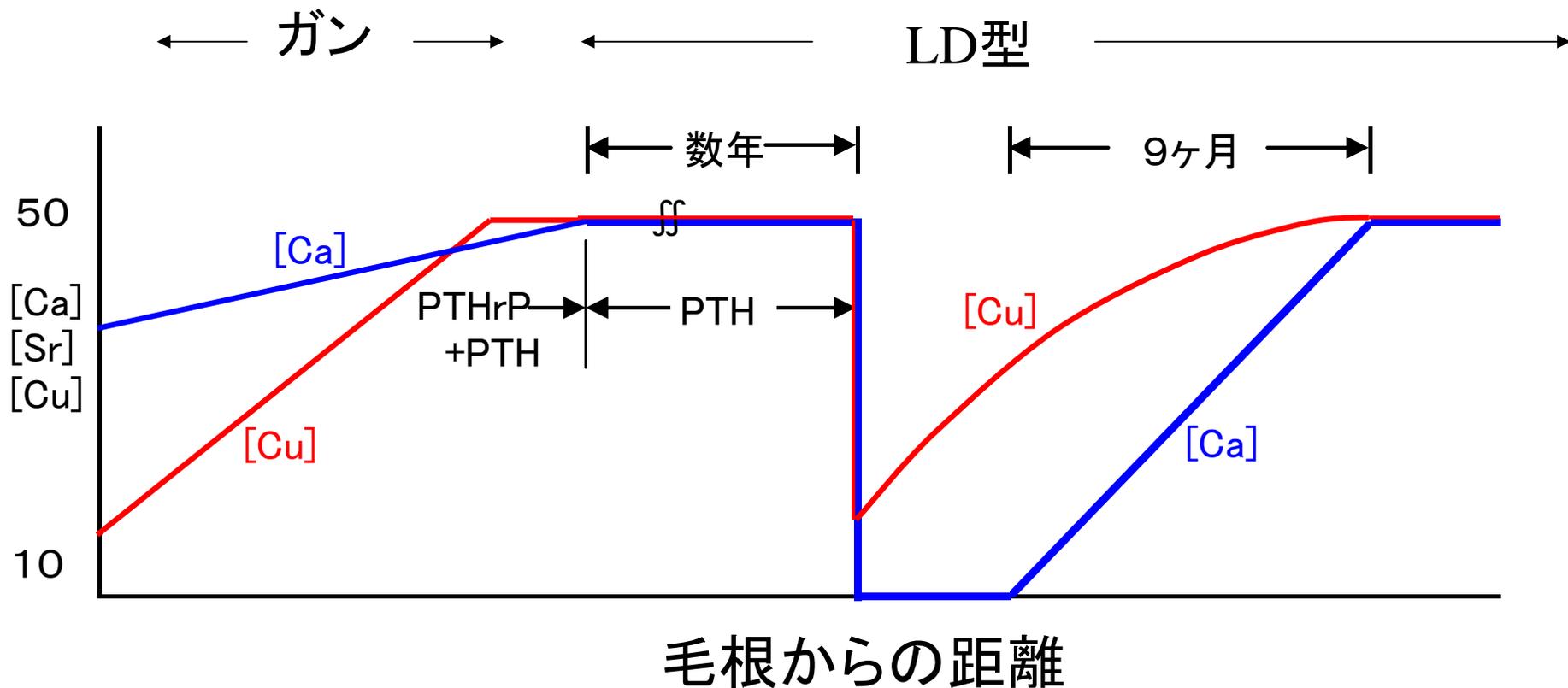
PTH 対 PTHrP*

- 癌は長期のCa不足のLD型、[Ca]高値で発生 (Caパラドックス病)
癌抑制遺伝子が働かないと腫瘍に成長
- PTHrP は癌細胞から分泌され、各細胞の PTHレセプターを占拠
その滞在時間が長く、PTHrPは蓄積されてその効果が顕現する
- それゆえ、PTH のCaチャンネルを開く作用が低下する。Ca不足でもCaチャンネル閉の細胞が増える
- 癌の毛髪[Ca]は毛母細胞のチャンネル閉/開の比できまる
- 肝臓は大きな臓器で少しチャンネル閉の細胞が増えれば、CuまたはTiの排泄がなされる[Cu] ↓ [Ti] ↓ .
- 非ガンでは、PTHrPがないので、全肝細胞のチャンネルが開き、CuやTiの排泄ができない [Cu] ↑ [Ti] ↑

*PTHrP: Parathyroid hormone related protein (副甲状腺ホルモン関連蛋白)

PTHのPrimitive formを持ち、ガン患者の高カルシウム血症を引き起こす物質として発見された。

LD型からガン発生 毛髪元素濃度の変化(模式図)



細胞増殖にはCaが必要で、精子は卵子にCaを注入する。ガン細胞が分泌するPTHrPはCaチャンネルを閉じさせ、全身の細胞へのCaの流入を抑制しておいて、Caをガンに集中させていると考えられる。

毛髪[Ca]の異常者分布

50才以上 93人(男32・女61)

- EE/DE型 35人(男11・女24)
- DA型 32人(男10・女22)
- LD型 26人(男11・女15)

} ガン検診不要

LD型は約30%で、その2/3は典型的なLD型で残りの1/3が要注意であった。

70才以上 18人(男8・女10)

- EE/DE型 6人(男3・女3)
- DA型 5人(男2・女3)
- LD型 7人(男3・女4)

参考文献

J. Chikawa et al. “The universal concentrations and cancer signs of trace elements in hair observed by X-ray fluorescence analysis” Journal of X-Ray Science and Technology 15 (2007) 109-129.