

毛髪で分かる乳ガンの前兆と発生 —放射光蛍光 X 線分析で早期発見—

千川純一	兵庫県立先端科学支援センター	〒678-1205 兵庫県赤穂郡上郡町光都 3-1-1
山田耕作	兵庫県立先端科学支援センター	〒678-1205 兵庫県赤穂郡上郡町光都 3-1-1
秋元利男	兵庫県立先端科学支援センター	〒678-1205 兵庫県赤穂郡上郡町光都 3-1-1
桜井 弘	京都薬科大学代謝分析学教室	〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
安井裕之	京都薬科大学代謝分析学教室	〒607-8414 京都市山科区御陵中内町 5
山本 仁	箕面市立病院外科・中央手術部	〒562-8562 大阪府箕面市萱野 5-7-1
江原正明	千葉大学大学院医学研究院	〒260-8677 千葉市中央区井之原 1-8-1
福田浩之	千葉大学大学院医学研究院	〒260-8677 千葉市中央区井之原 1-8-1

要 旨 放射光 Spring-8 BL-24XU を用いると毛髪一本0.2 mm の長さで分析できる。毛髪のカルシウム濃度は体温や脈拍数のように万人共通の一定値に揃っていた。カルシウムは生体の情報伝達物質だからだ。乳ガンの10人で毛根から先端へと分析すると、毛の伸びる速さから発症1年前にカルシウムの異常が全員で始まっていた。定期分析検査をすれば予知も予防も可能と思われる。遺伝子に原因があっても細胞間の情報伝達が正常ならば発現しないと考えられる。カルシウム代謝の重要性はよく知られていたが、その異常を毛髪分析で判定できることが初めて分かった。

1. はじめに

「毛髪なんかで分かるものか」という誰もが持つ先入観は、これまで報告された毛髪分析データの大きく変動する様子からすれば当然です。体温や脈拍数のように健常者で一定値を持たないと健康診断には使えません。でも蛍光 X 線分析のデータ処理の仕方を改善すると、たとえば毛髪中のカルシウム濃度は万人共通の一定値になっていて、今度は「あまりにもデータが揃い過ぎる、生き物には個人差があるはずだ」と言われるほどです。しかも、毛髪は根元で成長し、とても安定な物質なので、過去の経過が記録されている最高のメモリー媒体なのです。これまでの検査は現時点のデータを提示するものであって、過去が分かる診断法は毛髪しかありません。

なぜ毛髪元素濃度は一定なのでしょう。カルシウム、鉄、銅、亜鉛などは健康に必須の元素で、血液中の濃度は一定に制御されていて、その血液から材料の供給を受けて毛髪が成長するからです。乳ガンによる乳房のしこりには石灰化したものがあるので、濃度を一定に保つカルシウム代謝が乱れているはずで、それが毛髪カルシウムの異常となるに違いない、という直感が本研究の発端です。

カルシウムは生体の情報伝達物質です。この分野ではわが国に伝統がある。筋肉収縮の伝令役のカルシウムを発見

した江橋の研究、西塚による細胞間の情報伝達をするカルシウムを含む蛋白分子の発見があり、また、西塚の所属した研究室を主宰した藤田はカルシウム含有量が低い和歌山県古座川の流域に発生する特異な病気の研究から出発してカルシウム不足の影響に関する壮大な研究を展開している。

このように必須元素の中でもカルシウムは特に重要な役割をしており、循環する血液中のカルシウム濃度 [Ca] は、骨とバランスして、厳密に一定値（血液1リットル中に0.1 g）に保たれています¹⁾。骨はその血液（血清）濃度の1万倍、一方、細胞内は1万分の1のカルシウム濃度です（Fig. 1）。細胞内濃度が極めて低いので、カルシウムの流入に対して細胞は迅速に反応して情報が伝達できる¹⁾。

血液中のカルシウム濃度 [Ca] を一定に保つ仕組みを Fig. 2 に示す。骨は巨大な貯蔵庫、カルシウムバンクです。血液中の [Ca] が増加すると甲状腺から血液中のカルシウムを骨に預ける作用をするカルシトニン（Calcitonin, CT）が分泌される。血液中の [Ca] が減少すると、甲状腺の背部に接して4つある副甲状腺から副甲状腺ホルモン PTH（Parathyroid hormone）が分泌されて骨から血液中へカルシウムを引き出す。PTH は腎臓にも作用し、カルシウムの尿への排泄を抑制し、またビタミン D

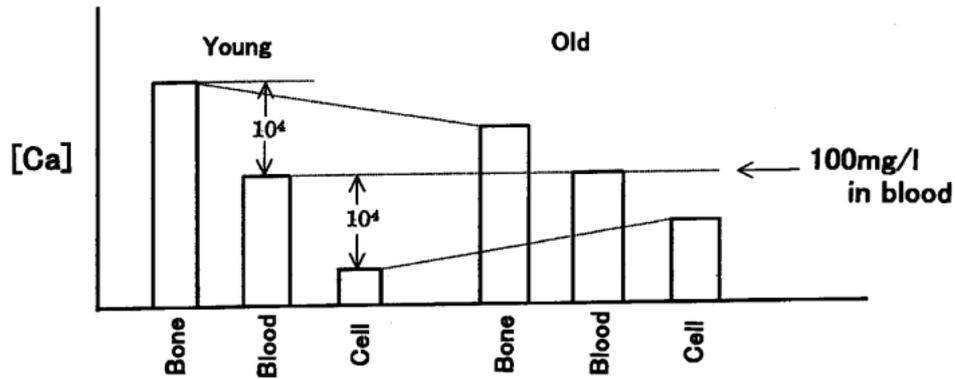


Fig. 1 Constant Ca concentration in blood balanced with those in bone and cell (cytosol). When Ca deficiency takes place, Ca is drawn from bone to keep [Ca] constant in blood, accompanied with increasing [Ca] in cytosol even in a Ca shortage. This phenomenon is named “Ca paradox”.

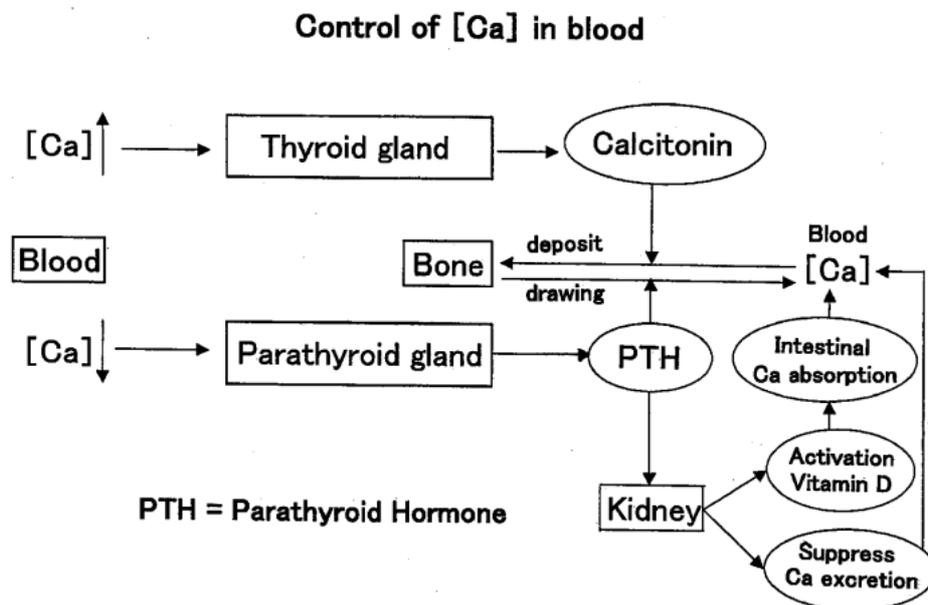


Fig. 2 System for the Ca metabolism to keep [Ca] constant in blood (serum).

を活性化して腸からのカルシウムの吸収をよくする。こうしてPTHは血液中の[Ca]を高める。それと同時にPTHは全身の細胞内にカルシウムをあふれさせて、情報伝達がわるくなって細胞の機能が劣化し、さまざまな病気を引き起こす¹⁻³⁾。

カルシウム不足にもかかわらず細胞内濃度が上昇するのは矛盾した現象なので、「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、胆石、白内障などがあり、総称して「カルシウムパラドックス病」と言われています。

このカルシウム代謝の研究は1980年頃から始まり、膨大な研究成果が蓄積され、種々のカルシウムパラドックス病が実証されている^{2,3)}。

だが、その知識が普及していない。活性酸素が猛毒と分

かってその検出法がないので身近かに危険を意識しないように、カルシウム不足も、それを簡単に検出できなければ、その知識を活かせない。

カルシウム不足の指標と考えられる血液中のPTH濃度の測定には、(1)PTHは脈動的に分泌される、(2)夜間にピークを持つ日内変動をするので採血時間を一定にする必要がある、(3)運動や精神的ストレスでもPTH分泌は上昇する、(4)PTHは分解して断片になりやすく、断片も同じ働きをする、などの問題点がある⁴⁾。Fig. 2で簡潔にカルシウム制御の概要を示したが、実際には、甲状腺を全摘した患者の血清カルシウムはしばらくすると正常になり、カルシトニンやPTHと類似の作用をする物質が甲状腺以外の組織でも作られている。前述のCaパラドックス病の実証には、血清中の濃度[PTH]が測定された例が少なく、専らカルシウム剤の効果やカルシウムの摂取量を制限した

動物実験などで実証されてきた。

カルシウムが細胞へあふれてくる現象はPTH、カルシトニンと、それらのフラグメント、および、その類似物質の総合的な効果で起こっていると考えられる。知りたいのは細胞間の情報伝達を妨げるカルシウムの細胞への流入であり、それを直接測定する方法が切実に求められてきた。

しかし、細胞全体のCaを測定しても、細胞内には小胞体、ミトコンドリアなどCaの貯蔵庫があり、それを勘定に入れると血清の濃度とほぼ等しくなり、細胞へのCaの流入量を知ることができない。

そこで筆者らは血清からの供給で1日に約0.3 mmの割合で成長する毛髪に着目した。毛髪は毛母細胞で作られ、定常成長するので、その過程に複雑な問題があっても、毛髪のCaは血清から毛母細胞へのCaの流入と等しくなるはずで、つまり毛母細胞を全細胞の代表と考えて細胞へのCa流入を知るわけです。

本文は、毛髪の太さや形状に影響されない解析法、毛髪カルシウム濃度はなぜ一定になるか、乳ガン発生でどう変わるかで構成されています。次の「試料」と「蛍光X線分析」を省略して読んで戴いても結構です。

2. 試料

頭髪には、いつも生える毛と抜ける毛があって、人間特有のヘア・サイクル、成長期、退行期、休止期を毛髪一本ごとに勝手にくり返している。成長期は3~7年で、それが終わる頃に毛根部を包む毛包は休止期に入る準備を始める。これが退行期で2~3週間、休止期に入ると毛は毛包にしばらくとどまるが抜け落ちる。休止期が3~6ヶ月間続くと、再び成長期に入り毛包は深部に入り活性化し、毛が生えてくる。本研究に必要な成長期の選別ができなかったため、元素濃度が極端に低い毛根は退行期のものと思われる。成長している白髪は黒髪と同じ結果を与える。

被験者37人から毛髪を抜いて採取した。その内、11人は肝臓ガン(HCC)の患者でH1からH11までの符号で示す。一名は骨粗鬆症と肝臓ガン併発の患者(男)で、その毛髪はOH-1, OH-2, OH-3, OH-4の4本で、4ヶ月、1ヶ月、5ヶ月の間隔で採取した。OH-2uは毛根から1 mm上の部分の分析結果である。残りの25人の被験者は健康でN1からN25までの記号で示した。N1~N5の5人はカルシウム剤を10日間服用し、その前後で毛髪を採取して、それぞれN1-1とN1-2という具合に記号付けをした。T1からT8の被験者は健康で、血液と毛髪の実験結果を比較するために毛髪と血液を同時に採取した。血液は遠心分離器で血清を得、その一滴を厚さ1 μm のマイラフィルム上に垂らしてよく乾燥して用いた。また、乳ガンの患者17人から毛髪を採取した。その内、BP1~BP10は原発ガンで、残りBS1~BS7は骨に転移を起こした患者からの毛髪である。

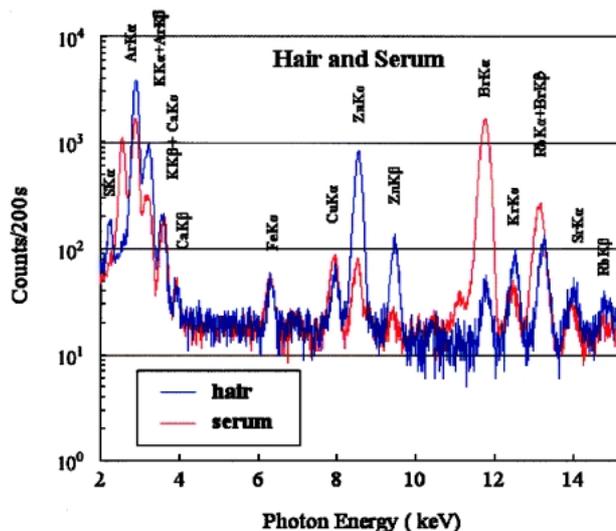


Fig. 3 Comparison of fluorescent X-ray spectra for hair root and serum taken simultaneously from a healthy donor. The spectrum for serum is superimposed on that for hair by sliding vertically.

試料はすべて Informed consent を得て採取された。

3. 蛍光 X 線分析

蛍光 X 線分析法では、電子線や X 線を試料に照射し、発生する元素特有の波長を持つ蛍光 X 線を検出して、元素の種類と量を測る。従来法では、照射する X 線の波長が広がっていて、また電子線励起では制動放射の白色 X 線が発生し、蛍光 X 線と重なる。放射光 X 線を用いると単色化して試料を照射しても強い蛍光 X 線を励起でき、高い SN 比が得られる。

毛髪の実験は、放射光 X 線からモノクロメータで 20 keV の X 線ビームを得てサンプルの毛髪に当て、発生した蛍光 X 線を半導体検出器と多チャンネル波高分析器により蛍光 X 線を分解し、設定した時間(たとえば 200 秒間)に計数した光子数を記録したのがスペクトル図である。放射光は一般に水平面内の直線偏光になっており、その偏光面上で入射方向と直角の方向では原理的に散乱 X 線の強度が 0 になるので、この方向に放出される蛍光 X 線を測定して高い S/N 比を得て、毛髪 1 本、長さ 0.2 mm の部分で Fig. 3 のようなスペクトルが数分で得られる⁵⁾。

4. 手法の問題点と対策

毛髪中の微量元素は放射光蛍光 X 線分析で調べられている⁶⁾。しかし、毛の太さや型による測定値の変動を除く必要がある。毛髪 1 g の中に何 mg の元素が含まれているか、濃度の絶対測定が必要であるが、各試料について照射部の質量を正確に測るのは難しい。蛍光 X 線スペクトル

ピークの高さが太い毛では A で、細い毛では B であったとすると、比例関係 $A = \alpha B$ が成り立つ。ここで、 α は比例定数で、 α の値を正確に決定することは難しいので対数をとる。すなわち、 $\log A = \log \alpha B = \log B + \log \alpha$ 。もしこの元素の濃度が毛の太さにかかわらず一定であるとする、二つのピーク $\log A$ と $\log B$ は $\log \alpha$ だけずらすことによって重なることになる。縦軸（光子数）を対数目盛にして、比較したい二枚のスペクトルをかさねて置き、バックグラウンドがよく重なるように 1 枚を上または下方にずらす。もし、一つのピークが重なれば、そのピークの元素は同じ濃度（毛髪 1 g 中に同じ量の元素）を持つことになる。重ならないピークでは高さの差が濃度が何倍違うかを与えてくれる。ここでピークの高さを $\log P$ 、試料から散乱される X 線によるバックグラウンドを $\log S$ とすると、この元素の濃度は $[\log P - \log S] = \log(P/S)$ で表される。 S は試料からの散乱によるので、照射部の質量に比例するから、 P/S は単位質量中の元素の量、すなわち、元素濃度とみなしてよい。健康な標準値 $[\log P - \log S]_{st}$ からのずれを表示するために、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 $M = 10$ となる。この方法は、元素の濃度の絶対測定をしないで、ある標準値、例えば健康な人の毛髪の元素の濃度を標準として、その何倍になっているか、相対測定値が精度良く得られるものである。これにより大勢の毛髪スペクトルを正確に比較できる。この方法は発生した蛍光 X 線の試料自体による吸収が無視できる場合に適用でき、毛髪 1 本の場合に適合できること

は言うまでもない。

5. 毛髪の標準元素濃度

上記の A と B は太さの異なる 2 本の毛髪のスペクトルとしたが、血清と毛髪にとれば両者を比較することができる。毛髪は毛包の中の毛母細胞で作られる。毛包は血管で取り巻かれていて、血液（血清）から材料の蛋白やアミノ酸を供給されて毛髪が成長する。そこで血清と毛髪の元素濃度の関係を調べるため、健康な被験者 8 人から毛髪と血液を同時に採取した。血液から分離して得られる血清試料と毛髪の蛍光 X 線分析を行い、そのスペクトルをバックグラウンドが一致するように重ねて示したのが Fig. 3 で、これは健康で定常状態にある被験者の場合の典型的な例である。血清と毛髪に含まれる多くの微量元素のピークが見えている。毛髪中の亜鉛 Zn のピークは血清中のそれより高く、逆に臭素 Br は低くなっている。毛髪と血清の Ca, Fe, Cu, Sr のピークは重なっている。対数の性質から健康な定常状態では、これらの元素の毛髪濃度は血清中の濃度に比例しており、しかも比例定数が同じであることが分かる。また、Zn や Br の毛髪中の濃度も正常な場合には血清のそれと一定の関係をもっている。

被験者 8 人の血清中の元素分布はよく似ており、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はすべて重要で、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った。さらに、元素のスペクトルピークの比較から血清と毛髪の間に関係があることが分かり、たった 8 人のデータであっても納得できる標準のピーク値を設定できる。この標準値を用いて、Ca, Cu, Fe のピークの測定値を (1) 式で規格化して Fig. 4 (a), Fig. 5 (a),

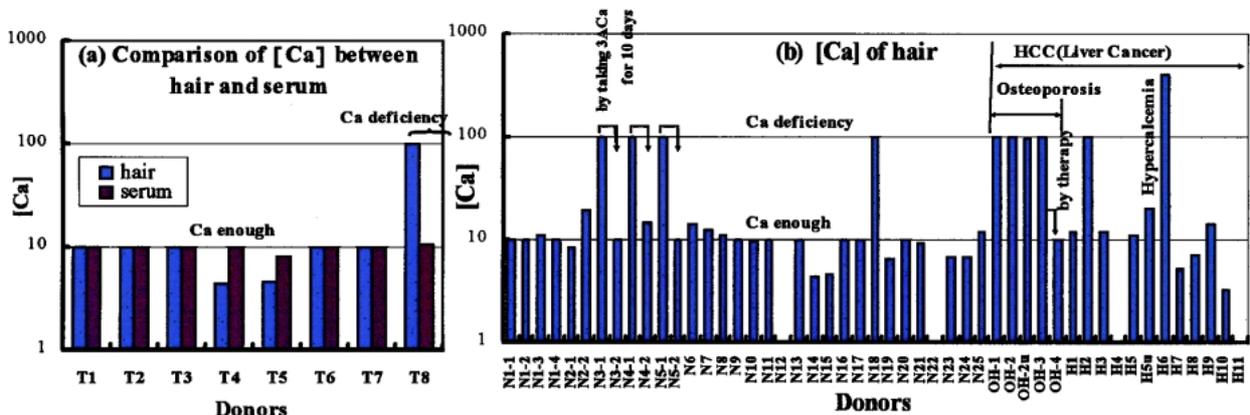


Fig. 4 Calcium concentrations of hair roots and serum normalized by Eq. (1) to be 10 for the case of Ca enough. (a) Comparison of hair root and serum. (b) [Ca] in hair roots for 37 donors including osteoporosis & HCC “OH” and HCC “H1” to “H11” patients. Five of them from N1 to N5 took a Ca supplement “3,4-CA” for 10 days, and the data before and after the taking period are indicated as N1-1 and N1-2, respectively, and so on. N1-2, N1-3 and N1-4 were measured with an equal interval of 6 months. For N12, N22, H4 and H11, [Ca] ~ 0 due to the final period of hair life. The very high peak for H6 may be due to hypercalcemia by PTHrP from the cancer.

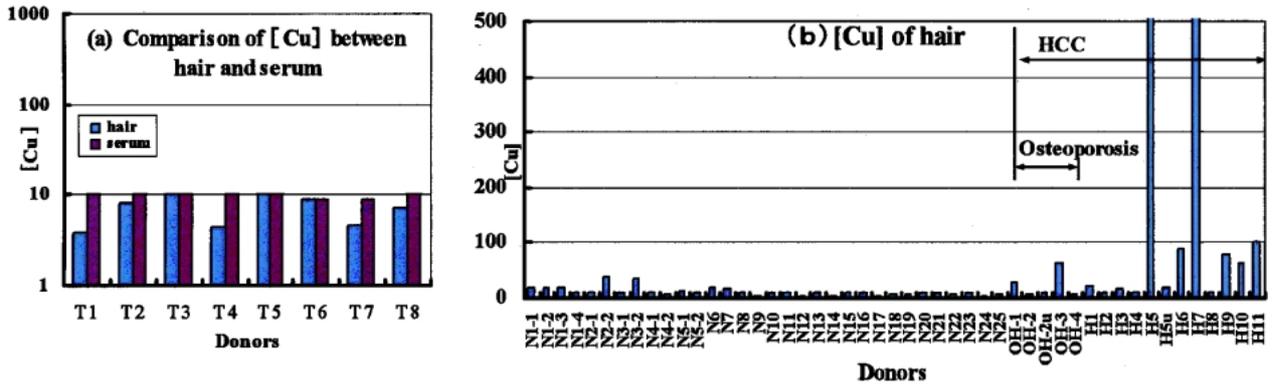


Fig. 5 Copper concentrations of hair roots and serum normalized by Eq. (1) to be 10 for the healthy standard. (a) Comparison of hair (root) and serum. (b) [Cu] in hair roots for the 37 donors including osteoporosis & HCC "OH" and HCC "H1" to "H11" patients. The size of cancer in mm: OH 40, H1 30, H2 30x20 & 25, H3 12, H4 40, H5 12 & 12, H6 35, H7 35, H8 30, H9 15, H10 36, H11 10 & 15.

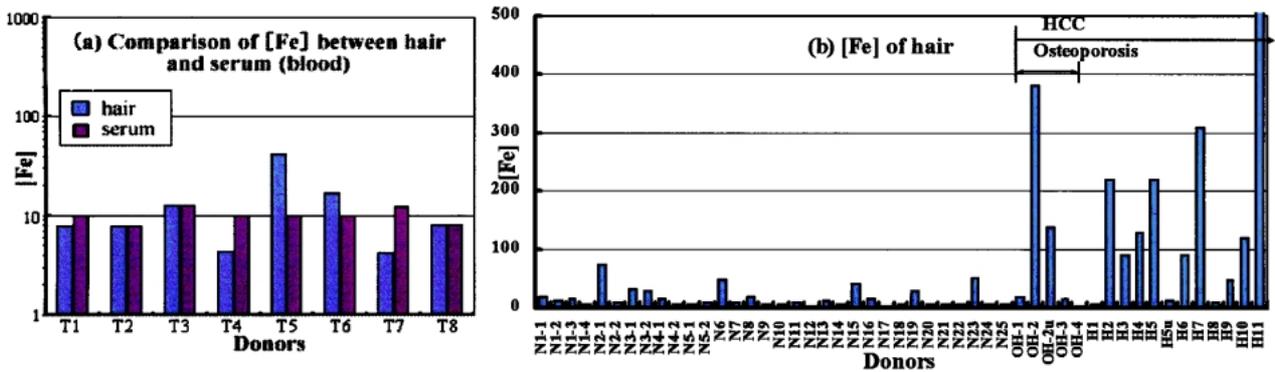


Fig. 6 Iron concentrations of hair roots and serum normalized to be 10 for the healthy standard. (a) Comparison of hair (root) and serum. [Fe] in serum varies to some extent among the donors and is known to vary in a daily circle; high in the morning and low in the evening. (b) [Fe] in hair roots for the 37 donors.

Fig.6(a)に示す。各元素について健康標準濃度が存在することが分かる。標準値は測定値の平均ではなく、血清との関係で決まる。従って、毛髪中の元素濃度も健康な場合には一定になっている。

6. 毛髪中のカルシウム濃度

不健康になると血清中の濃度は一定に保たれていても、毛髪濃度は、正常値から大きくずれる。特にカルシウムではこのずれも一定置になっている。

Fig. 4(a)では毛根と血清のCa濃度をT1~T8の8人の被験者で比較した。スペクトルのCaKβのピークは、Fig. 3の例のように、正常な場合には血清と毛髪のスペクトルのCaKβのピークが重なる (CaKαはKKβと重なるのでCaKβを測定した)。

このピークの高さ (log P-log S) が10になるように式(1)によって規格化して、Fig. 4に示した。T5を除けば血清中の濃度 [Ca]_s の恒常性が見られる。毛髪の濃度 [Ca]_H のピークの高さは、T4, T5, T8を除けば [Ca]_s と一致する。すなわち正常な場合には [Ca]_H は [Ca]_s に比

例する。T8では、血清が正常な [Ca]_s を持つのに対して、毛髪の [Ca]_H のピークは2倍の高さ、すなわち2乗倍になっている。この [Ca]_H の高い値は Fig. 4(b)に示される37人の被験者の毛髪に対する実験結果から、Caの不足によることが分かった。

大部分の被験者の規格化された [Ca]_H の値は10のレベルの近傍に分布する。記号N3, N4, N5, N18, OH, H2の毛髪試料は高さ100もある [Ca]_H のピークを示している。しかもピークの高さが揃う。すなわち、これらピークは正確に重ねることができた。そこで、記号N3, N4, N5の被験者に優れたカルシウム剤3ACa (Active Absorbable Algal Calcium)⁷⁾を10日間毎日Ca 900 mgの割合で服用してもらい、再び毛髪を採取して分析した結果、Fig. 4(b)に矢印で示すように [Ca]_H は低い正常値に減少した。また、記号OHの被験者 (男性) は肝臓ガンと骨粗鬆症にかかっていて、1年間にわたって採取したOH-1からOH-3までの毛髪試料は [Ca]_H の高い値を示していたが、長期にわたる3ACaサプリメントの摂取とガンの治療によって [Ca]_H は正常値に減少した。これらの結果から [Ca]_H の100の高いレベルはCaの不足に対応することが分かる。

つまり、カルシウムパラドックスが毛髪に現れる。

上の結果をまとめると、毛髪の蛍光 X 線分析でカルシウム不足が容易に検出でき、(1) Ca 充足のときには毛髪のカルシウム濃度は血清の $[Ca]_S$ に比例した低い値を示し、(2) Ca 不足のときには $[Ca]_H$ は $[Ca]_S$ の 2 乗に比例した高いレベルに増加する。

7. 血清と毛髪のカルシウム濃度の関係

血清中のカルシウム濃度 $[Ca]_S$ は 10 mg/dL に保たれている。血清にはアルブミン、グロブリン、フィブリノーゲンなど沢山の種類の蛋白が存在し、血清は蛋白相と液相からできていて、カルシウムは両相に分配している¹⁾。カルシウムの半分は蛋白相に存在し、その蛋白相の濃度 $[PP]=4\sim 5$ g/dL であり、蛋白 1 g はカルシウム 1 mg を含んでいる。残りの半分はカルシウムイオン Ca^{2+} として液相に存在する。すなわち血清中の全カルシウム濃度 $[Ca]_S$ はイオン濃度 $[Ca]_I$ と蛋白相に含まれる濃度 $[Ca]_P$ の和、 $[Ca]_S = [Ca]_I + [Ca]_P$ である。 Ca^{2+} は細胞間の信号伝達の役割を果たし、その濃度は万人共通の一定値 $[Ca^{2+}] = [Ca]_I$ である。これに対して $[Ca]_P$ は一定値の $[Ca]_I$ と平衡していて、血液が酸性になると $[Ca]_P$ は減少し、逆にアルカリ性になると増加する。

細胞内の Ca 濃度を制御するために、Fig. 7 の模式図のように細胞膜にはカルシウムポンプとカルシウムイオン閾門 (Ca^{2+} channel) がある。ポンプは細胞から Ca を汲み出すために、いつでも働いていて、カルシウム充足の場合には、 Ca^{2+} 閾門が閉じて前述のように細胞内のカルシウムイオン濃度は血清の 1 万分の 1 に保たれている。毛を作る毛母細胞は、血管に取り巻かれた毛包の中であって、血清からの蛋白の供給により 1 日に約 0.3 mm の速さで毛髪を成長させている。この定常成長では、毛髪内のカルシウムの濃度は、毛母細胞の小胞体やミトコンドリアなどの内部カルシウム源と無関係に、血液からの供給とバランス

していなければならない。つまり、毛髪分析は血液から毛母細胞へのカルシウムの流入を測定していることになる。ここでは毛髪カルシウム濃度を現象論的に考える。

血清中では、蛋白相の Ca 原子と Ca^{2+} イオンは、 $[Ca]_P \sim [Ca]_I$ であるから、ほぼ等しい化学ポテンシャルを持って平衡している。それゆえ、両方とも同じ化学ポテンシャルの差で、毛母細胞の中へ取り込まれると仮定してよい。

Ca 充足の場合には、 Ca^{2+} 閾門が閉じていて血清中の $[Ca]_S$ の半分を持っている蛋白だけが (または、アミノ酸に分解して) 細胞外液を経て毛母細胞に取り込まれる。Ca 充足の場合の毛髪中の Ca 濃度 $[Ca]_{HE}$ は、毛髪を成長させるのに必要な蛋白量を供給する血清から毛母細胞への蛋白の流れに乗っている Ca の流れによって決まる。すなわち、

$$[Ca]_{HE} = k[Ca]_P \quad (2)$$

ここで k は、血清と毛母細胞の間の化学ポテンシャルの差に対応する比例定数である。 $[Ca]_P \sim [Ca]_S/2$ なので、(2) 式は Fig. 4(a) の実験結果 $[Ca]_{HE} \propto [Ca]_S$ と一致する。

Ca 不足の場合 [Fig. 4(a) の T8] には、副甲状腺ホルモン PTH が Ca^{2+} イオン閾門を開ける。したがって毛母細胞中の $[Ca^{2+}]$ は血清の $[Ca]_I$ と平衡して、常に $k[Ca]_I$ に保たれている。Fig. 4 は Ca 不足の場合の毛髪の Ca 濃度 $[Ca]_{HD}$ は $[Ca]_S (\propto [Ca]_I)$ の二乗に比例していることを示し、これは毛母細胞中の蛋白分子に Ca 原子がペアを作って取り込まれることを意味している。ペアを作る反応速度はイオンの衝突確率 $\{k[Ca]_I\}^2$ に比例し、蛋白相の Ca 原子が解離する速度は $[Ca]_{HD}$ に比例する。化学平衡では両速度が等しくなければならない。すなわち、比例定数 r と q を用いて、 $r[Ca]_{HD} = qk^2[Ca]_I^2$ となる。実験結果 $[Ca]_{HD} = [Ca]_{HE}^2$ と一致するためには $([Ca]_P \sim [Ca]_I)$ 、 $q = r$ となる。これはペア形成と解離は、ともに拡散制御のような同一過程であることを示唆している。このように考えて、

$$[Ca]_{HD} = k^2[Ca]_I^2 \quad (3)$$

式(3)で、 $[Ca]_I$ は恒常的に不変であり、したがって $[Ca]_{HD}$ は Fig. 4(b) で見たように一定値になる。式(2)に戻ると、 $[Ca]_P$ は血清の pH で変化し、 $[Ca]_{HE}$ は Fig. 4 で見たように少し変動する。結論として、 $[Ca]_{HD}$ は血清と平衡しているのに対して、 $[Ca]_{HE}$ は血清から蛋白を経由する Ca の供給で制限されている。言葉を変えれば、 $[Ca]_{HD}$ と $[Ca]_{HE}$ は細胞の Ca^{2+} 閾門の開閉に対応している。

上の考察では血清中の蛋白相の密度 $[PP]$ を一定として $[Ca]_{HE}$ と $[Ca]_{HD}$ を考えた。しかし、血清中の蛋白の密度はわずかに変動し、 $[PP] = 4\sim 5$ g/dL である。

$[PP]$ が大きい場合には、蛋白に含まれる Ca の全量が

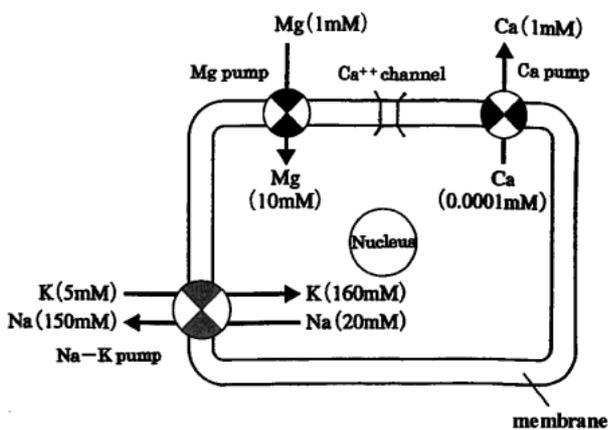


Fig. 7 Schematic of flows of elements in a cell.

変わらないので、蛋白分子一個あたりのCa原子の数が減少し、毛髪1gの形成に必要な蛋白分子の数は決まっているから、[PP]が大きければ[Ca]_{HE}が低くなる。Fig. 4(a)のT4はこれに当たる。Fig. 5(a)とFig. 6(a)では、T4の[Cu]_H、[Fe]_Hはともに[Ca]_Hと同じように低い値である。これはCuもFeもCaの場合と同様に蛋白によって毛髪に運び込まれること意味している。

次にFig. 4(a)のT5では、[Ca]_Sと[Ca]_{HE}ともに正常値より低い。これは血清が酸性で蛋白相のCa量が低くなっているからである。[Ca]_Iは常に正常値に保たれているので、[Ca]_Sの20%減は、蛋白しか入らない毛髪の[Ca]_{HE}は40%減になる。

Fig. 4(b)のH6の高い毛髪のCa密度は腫瘍から分泌されるPTHrP(Parathyroid Hormone-related Protein, PTHと類似の作用をもつ)によって引き起こされる高カルシウム血症によるものと考えられる。

これまで血清中のPTHの濃度はCa不足の指標と考えられ、年齢と共にその平均値はだんだん増加するので、Ca不足は加齢とともに進むと考えられてきた²⁾。しかし、今回の毛髪の実験結果は老人でも健康ならばCa制御は正常であって、加齢と共にCa不足の人の数が増加することを示している。Fig. 4の統計では、人数が少ないけれど、Ca不足は50歳を超えると5人に1人、20歳代では20人に1人ぐらいの割合であった。

8. 乳ガンの検出

乳ガンの早期発見には乳房に生じる腫瘍(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。そこで骨に転移した7人の患者を含む17人の乳ガン患者から採取した毛根のカルシウム濃度[Ca]_Hを測定した。Fig. 8(a)に見られるように、全員が正常な低いレベルの[Ca]_Hを示した。これはFig. 4(b)で25人の健康な人の毛髪の中で4人がカルシウム不足による[Ca]_Hの高い値を持つものに対して、乳ガンになると全員が正常値というのは不自然である。そこで、毛根から先端に向けて1cm間隔で濃度を測定した。あらかじめ、健康者の毛髪は毛根から10cm以上の位置まで全域にわたって[Ca]_Hの低い値を示すことを確認した。また、染髪剤の効果も観測されたが、毛、染めた毛、染料自体の分析結果を総合して[Ca]_Hの真性の値も得られた⁸⁾。骨に転移していない患者10人から採取したBP1からBP10の毛髪は全て、毛根からの距離とともに[Ca]_Hはゆっくり増加し、8cmを越えた距離で高い異常値に達することが観察された。典型的な例として、染めていない毛髪の結果をFig. 8(b)に示す。毛髪は月に約1cmの割合で成長するので、[Ca]_Hは当初高いレベルにあって、それが乳ガン発見までの8から12ヶ月の間にゆっくり低下して低い正常値のレベルになる。

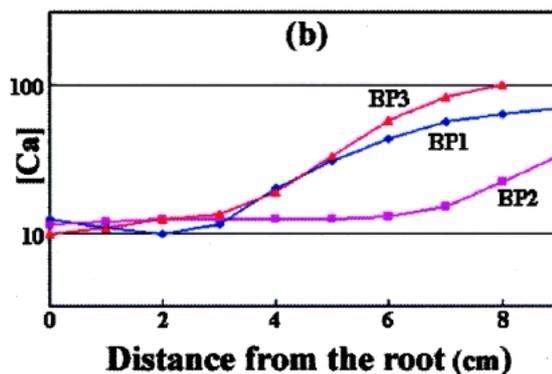
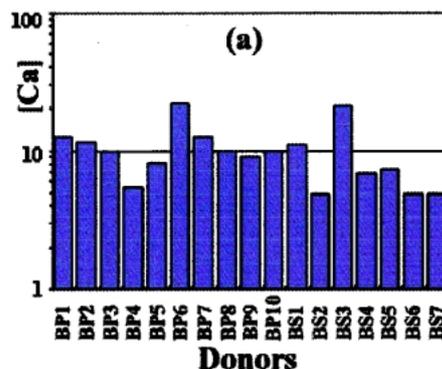


Fig. 8 Calcium concentrations in hair from breast-cancer patients. (a) [Ca] of hair roots for 17 patients, including 7 patients BS1 to BS7 with bone metastasis. The samples BP1 to BP10 are for primary cancer; most of them were taken simultaneously with discovery of cancer. All the hair roots have the normal values of [Ca]. (b) Variations in [Ca] from the root to tip observed for dye-free hair.

上の結果から、乳ガンの石灰化が起こる前に長期にわたってカルシウム不足が続く、細胞にあふれ続けたカルシウムが引き金となって乳ガンが発症する。今日の一般的な知識では、乳ガンが発症すると、全身に影響が出て、骨を血液に溶かす作用がはじまり、その結果、血清中のカルシウムの濃度が増加し、PTHが減少して^{4,9)}、毛髪のカルシウム濃度は正常値に降下する。それゆえ、この毛根から先端へのカルシウム濃度の変化を調べれば乳ガンの前兆を発症の6~12ヶ月前に知ることができる。

今回の実験は次のことを示唆している。乳ガンは長期にわたって続いたCa不足によるカルシウム洪水の中で芽生え、それから[Ca]_Hのゆっくりした減少をともなって成長する。このように骨の血液への溶解の原因はPTHからガンの効果が変わるけれども、乳ガンはカルシウムパドックス病の一種である。

乳ガンは遺伝子源(P53の異常)から発生することはよく知られている。しかし、ガンを培養する環境がないとガン遺伝子は機能しない。それゆえガンは若い年代にはほとんど起こらない。従ってカルシウム剤の服用で正常なCa代謝を維持すれば乳ガンを予防できる可能性がある。

J. M. Bishopによれば、細胞間の社会秩序が乱れると

ガンが発生するので、すべてのガンはカルシウムパラドックス病の可能性がある。たとえば、前立腺ガンは乳ガンの場合に類似の骨の溶解を起こす⁹⁾。[Ca]_Hの測定は過去を知る唯一の方法であり、ガン研究の新しい手法になるであろう。

なお、ガンの成長による [Ca]_Hのゆっくりとした降下は、Ca²⁺ 閥門の開閉がガンの効果の出現で頻りに繰り返され、閉じた時間がガンの成長とともに長くなると考えられる。X 線マイクロビームによる分析で [Ca]_Hの振動が観察できるかもしれない。

9. 毛髪の銅と鉄

銅と鉄は生命に必須の元素であり、その役割を果たすと肝臓によって胆汁として排泄される。肝臓ガンはこの排泄作用を劣化させ¹⁰⁾、血清と毛髪の [Cu] と [Fe] を増加させる。健康な場合について血清と毛髪の CuK α と FeK α のピークの高さを比較して Fig. 5(a) と Fig. 6(a) に示し、37 人の被験者で観測された毛根の [Cu]_H と [Fe]_H は式(1)で規格化して Fig. 5(b) と Fig. 6(b) に直線スケールで示した。OH と H1~H11 と符号付けした肝臓ガン患者の毛髪は、H1 と H8 を除いて異常に高い [Cu]_H または [Fe]_H を示す。H8 に対しては異常に高い [Zn]_H が検出された。さらに、健康な場合に比して全患者の毛根が非常に低い [Rb]_H を示した。[Rb]_H は [K]_H 関連しているので、これはカリウム代謝の異常を示唆している。ここで注目すべきは、腫瘍サイズは10~20 mm であって、これは肝臓ガンが最初に発見された時の一般的なサイズである。以上の結果から、自覚症状のない肝臓ガンの検出に毛髪の分析が有効であることが分かる。

Ca に対する Fig. 8(b) のような元素濃度の過去の変化は、病気がどのように進行したかを知るために重要である。肝ガンの前にしばしば起こる肝硬変の効果を明らかにするために実験を進めている。ここでは、血清と毛髪の Cu, Fe, Zn のような必須元素の濃度は恒常的に制御されており、その変動が病気の検出に役立つことを強調しておきたい。

10. むすび

カルシウムは情報伝達物質であり、細胞内濃度は極めて低く保たれていて、そこへカルシウムが流入して細胞が反応する。しかし、カルシウムが不足すると、全身の細胞にカルシウムがあふれてきて、情報伝達が妨害される。

この現象は不足にもかかわらず全身の細胞にカルシウムが溢れてくるという矛盾を含んでいるので、「カルシウムパラドックス」と呼ばれ、細胞間の情報伝達の悪化からアルツハイマー病、糖尿病など種々の病気が発生する。

このようにカルシウム代謝は健康を維持する根幹の機能であるが、その異常を検出する方法がなかったので、カルシウム不足が身近な問題として一般に浸透していない。毛髪診断は毛髪に溢れてくるカルシウムを検出する確実な方法なので、この分野の研究に広く用いられるであろう。

今回は、この方法で乳ガンは新型のカルシウムパラドックス病であり、超早期発見ができることが分かった。日本人の食生活は豊かになったけれども、カルシウムについては平均の摂取量は1日当たり551 mg で、必要摂取量800 mg に達していない。しかも、カルシウムは摂取しても体内に取り込まれにくい。今回の毛髪分析によりカルシウム不足の人は、20歳代では20人に1人、50歳代で4人に1人の割合でした。骨粗鬆症や乳ガンだけでなく、カルシウム代謝の異常をとまなう前立腺ガンなど種々の病気の予知と予防に毛髪分析が応用できる。

一本の毛髪で検査でき、今後、測定を自動化すれば、経済的に乳ガンのスクリーニングができる。乳ガンは30人に一人の割合で発生し、全国で1台3千万円のマンモグラフィ装置を500台導入する計画があるが、毛髪スクリーニングで医療費を大幅に削減できると思う。

謝辞

藤田拓男神戸大学名誉教授からカルシウム代謝の詳細にわたって懇切な指導を賜り、また、カルシウム剤3ACaの服用の前後で毛根を分析するなど、貴重な示唆を戴いた。また、Fig. 1 と Fig. 2 は藤田教授出演のテレビ番組を参考に作成したものです。ここに深甚の謝意を表します。Spring-8BL-24XUの実験では籠島靖教授とその研究室の方々の支援に対し厚く御礼申し上げます。特に、毛髪と染料の分析データは和田いづみ氏の修士論文から戴いた。

参考文献

- 1) 藤田拓男：「カルシウムシグナリング」吉岡 亨、桐野豊、工藤佳久編(培風館、東京、1997) 第5章、pp. 111-145.
- 2) T. Fujita: *J. Bone Miner. Metab.* **16**, 195 (1998).
- 3) T. Fujita and G. M. A. Palumieri: *J. Bone Miner. Metab.* **18**, 109 (2000).
- 4) 井上大輔、松本俊夫：臨床医 Vol. 28増刊号(中外医学社、東京、2002) pp. 1092-1094.
- 5) Y. Kagoshima, Koyama, I. Wada, T. Niimi, Y. Tsusaka, J. Matsui, S. Kimura, M. Kotera and K. Takai: in *Proc. Eighth Int. Conf. Synchrotron Radiation Instrumentation*, edited by T. Warwick (AIP, New York, 2004) p. 1263.
- 6) A. Iida and T. Noma: *Nucl. Instr. Meth.* **B82**, 129 (1993).
- 7) T. Fujita: *J. Bone Miner. Metab.* **14**, 31 (1996).
- 8) 真性の [Ca]_H は [Ca]_H = [Ca]_{Hd} / [Ca]_D で与えられる。ここで [Ca]_{Hd} と [Ca]_D は染めた毛と染料の濃度である。式(3)のペア形成のルールが毛髪と染料の間でも成立している。
- 9) 大畑雅洋：臨床医 Vol. 28増刊号(中外医学社、東京、2002) pp. 1095-1097.
- 10) A. Nakayama, H. Fukuda, M. Ebara, H. Hamasaki, K. Nakajima and H. Sakurai: *Biol. Pharm. Bull.* **25**, 426 (2002).

Screening of breast cancer by elemental concentrations in hair observed by fluorescent X-ray analysis

- Jun-ichi CHIKAWA** Center for Advanced Science and Technology,
Kouto 3-1-1, Kamigori, Ako, Hyogo, 678-1205, Japan
- Kousaku YAMADA** Center for Advanced Science and Technology,
Kouto 3-1-1, Kamigori, Ako, Hyogo, 678-1205, Japan
- Toshio AKIMOTO** Center for Advanced Science and Technology,
Kouto 3-1-1, Kamigori, Ako, Hyogo, 678-1205, Japan
- Hiromu SAKURAI** Kyoto Pharmaceutical University,
5 Nakauchi-cho Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto, 607-8414, Japan
- Hiroyuki YASUI** Kyoto Pharmaceutical University,
5 Nakauchi-cho Misasagi, Yamashina-ku, Kyoto, 607-8414, Japan
- Hitoshi YAMAMOTO** Minoh City Hospital,
Kayano 5-7-1, Minoh-shi, Osaka, 562-8562, Japan
- Masaaki EBARA** Graduate School of Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohara, Chuo-ku, Chiba, 260-8677, Japan
- Hiroyuki FUKUDA** Graduate School of Medicine, Chiba University,
1-8-1 Inohara, Chuo-ku, Chiba, 260-8677, Japan

Abstract Trace elements in a 0.2-mm-long part of a single hair can be analyzed using synchrotron radiation. We found that calcium concentration in hair is universally constant like our temperature and pulse rate for a healthy case, because calcium is so important as to play the messenger in the universal cellular signal transmission. Since calcified lesions are detected in an early stage of breast cancer by X-ray mammography, one may expect a disorder of the calcium metabolism for the patients. Since hair grows with a rate of about 1 cm per month, the analysis from root to tip of single hair samples taken from 10 breast-cancer patients showed that a characteristic calcium abnormality began in all the hair 8 to 12 months before finding the cancer. Most of cancer originates from a genetic source, but cannot sprout without a disorder of the signal transmission among cells. Prediction and prevention of breast cancer may be possible with the hair analysis.
