

癌症與化學

蘇賢錫

國立臺灣師範大學物理系

一、前言

關於人類罹患癌症的原因，其研究開始於 18 世紀後半期。從此以後，癌症與化學一直保持密切的關係。由煤焦油(coal tar)提取的純粹致癌化學物質苯并芘(benzopyrene)，以它為中心所做的實驗研究導致離子反應學說，認為致癌的初期過程是始於化學物質的代謝所生成的親電子試劑與生物體內的親核試劑之共價結合，而這種看法已經成為致癌研究者的主張。然而，最近自由基(free radical)學說的重要性更加明顯，尤其是與所生成的自由基偶合產生的活性氧，頗為引起大家的矚目。因為一般認為，就人類癌症的最大原因(食物或香煙)而言，脂質過氧化或自動氧化所生成的活性氧，比食物或香煙所含的致癌物質更加成為致癌的原因。另一方面，活性氧與治癌也有密切關係。

二、癌症與化學的關係

或許很多讀者對「癌症」與「化學」的關係感到訝異，但如下面所述，二者透過長期的研究與發生，彼此至今仍保持密切的因果關係。

1775 年，倫敦的外科醫師波特(P. Pott)發現，許多煙囪清潔夫患上的陰囊癌，其原因在於附着在皮膚的煤煙子，因而命名為煤癌。據說這是關於致癌方面的最初科學記載。後來，很多人利用煤或煤焦油等碳化合物的燃燒殘渣來試製動物癌，經過研究人員的拼命努力，但很可惜這種實驗未曾成功。1915 年，日本的山極與市川二博士，把煤焦油繼續塗在兔耳一年以上，終於致癌成功(見圖 1)。這是利用化學物質來製作人

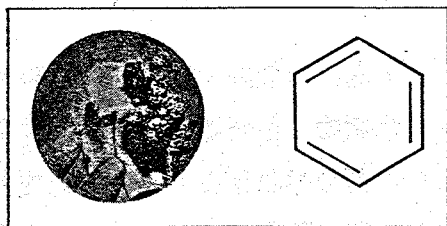


圖 1

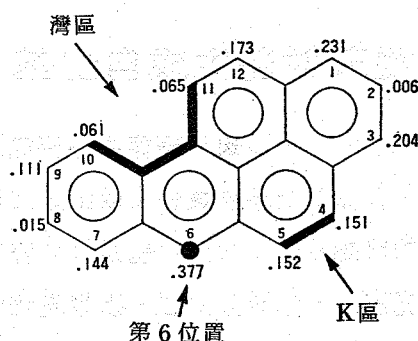


圖 2

造癌的首次實驗，成為展開致癌研究的新起點。接着，從煤焦油中取出致癌因子的研究，由英美兩國的醫學家與化學家共同進行。經過各種嘗試之後，1933 年致癌因子苯并芘終於被提取。苯并芘具有強烈致癌性，只要在鼯鼠的皮下注射 0.1 mg 就可以製癌。苯并芘是 5 個苯環縮合的典型芳族碳化氫（見圖 2），燃燒煤，石油等化石燃料即可生成。目前以汽車與飛機排出的廢氣或工廠煤煙的形態，大量排出在空氣中（美國每年大約二千噸，日本大約數百噸）。由此可見，癌症與化學自古至今具有密切關係。因此，圖 1 所示山極博士等人的人造癌與化學的象徵苯環，作為癌症的代表。

三、癌症與電子——邊界電子理論對致癌的應用

1952 年，京都大學福井謙一教授提出邊界 (frontier) 電子理論，而家田親義博士將該理論應用到致癌的領域。當時，在化學反應方面，已有庫遜 (Coulson) 等人的靜態方法，以及惠蘭 (Wheland) 等人的定域化法等有力的理論，而法國的布曼 (Pullman) 等人則利用這些理論來研究致癌問題。布曼等人認為，芳族碳化氫致癌性的有無，完全由這些化合物 K 軌域的電子構造來決定，第 6 位置（如圖 2）與致癌完全無關，反而具有阻止致癌的作用。然而，根據邊界電子理論的結論是，第 6 位置對致癌作用扮演著重要的角色。因為由圖 2 可見，第 6 位置的邊界電子密度在該分子內最大，如果我們認定這位置的反應與致癌有關，則比較能夠說明一般芳族碳化氫的致癌性與電子分布之間的關係。雖然如此，這種想法也有一大困挫，自 1940 年代以後，有不少人仔細研究生物體內苯并芘的反應，卻未曾驗出第 6 位置的代謝物。

四、從苯并芘生成自由基

1962 年，日本國立癌症中心研究所的研究人員，開始由理論與實驗二方面研究致癌問題。首先他們想做實驗來驗出苯并芘第 6 位置的代謝物。他們認為一直未能發現第 6 位置的代謝物，其理由可能是代謝物以不穩定的自由基形態而存在，因此傳統的方法——螢光譜法，色層分離法，吸收光譜法等——不容易將其驗出。於是，他們首次利用電子自旋共振 (ESR) 法來嘗試代謝物的追蹤。以鼠的肝微粒體 (microsome) 當作代謝酵素系，添加輔酵素 NADPH，在 37°C 反應 10 分鐘後，用苯來提取代謝物，再利用 ESR 法來檢查，結果觀測到如圖 3 所示的精細構造。以這構造為線索，從實驗與理論兩方面作各種調查的結果，認定這是 6 - 氧苯并芘基 (oxybenzopyrene radical)。如此，一直被認為在生物體內不發生代謝的第 6 位置，事實上發生反應，證實生成活性 6 - 氧基 (oxyradical) 這種代謝物，使邊界電子理論的結論獲得實驗根據。

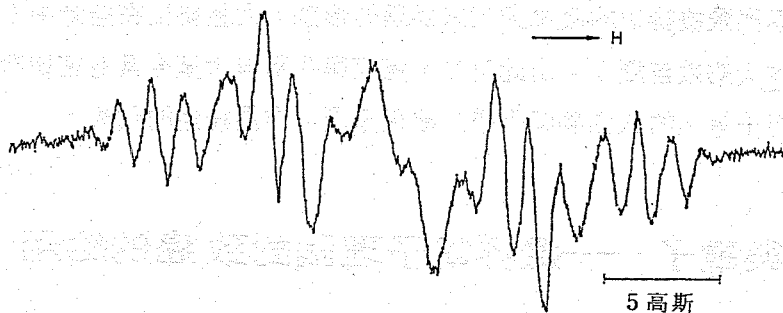


圖 3

五、離子學說與自由基學說

英國的著名癌症學家哈道 (A. Haddow)，早在 1950 年代就聲稱：「為了瞭解致癌過程，必須使用化學的語言來說明致癌過程。」後來的致癌問題研究工作，確實是遵循這句話進行。換言之，目前衆所週知的致癌基本學說是美國的米勒 (J. A. Miller) 等人所提出的理論，認為「致癌化學物質在生物體內變成活性親電子試劑 (electrophile)，與生物體內的 DNA 鹼等親核試劑 (nucleophile) 結合起來，成為細胞癌化的原因。」由此可見，致癌過程完全是屬於化學反應。由於米勒是致癌過程研究方面的權威，欲以離子學說來說明致癌反應的這種理論，在致癌領域中成為獨到之見解，極其普及。然而，

不向獨到之見挑戰，科學就不會有進步。因此，上面所述日本國立癌症中心研究所的研究人員發現苯并芘代謝成爲自由基，這件事實暗示，致癌反應不僅與離子學說有關，而且與自由基學說也有關。事實上，後來就偶氮(azo)色素，萘胺(naphthylamine)等其他重要致癌物質群作調查的結果，發現這些物質均因代謝而變成活性自由基，能與DNA作共價結合。與DNA發生共價結合，這是任何物質具有致癌性的最重要條件。因此，自由基反應與離子反應一樣，應該在致癌反應上扮演重要的角色才對。

自由基反應的意義，不只是在於所生成的基與DNA發生共價結合，而且是在於隨着自由基的生成而使氧活性化。以苯并芘爲例，有伴隨氧基的生成之活性氧的生成，進而有醌(quinone)⇌半醌(semiquinone)的氧化還原系之活性氧的生成(見圖4)，如此，附帶生成活性氧，這一點是自由基學說的一大特徵。事實上，這件事實與致癌有非常密切的關係。

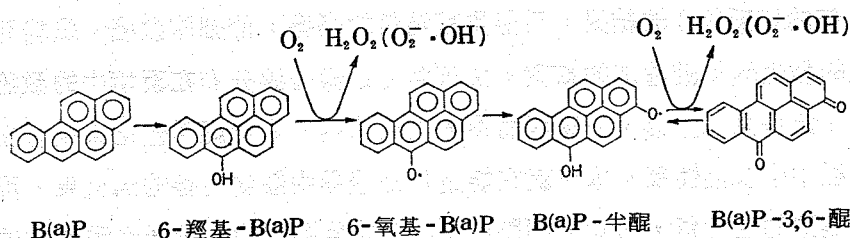


圖 4

六、活性氧在致癌上的角色

活性氧(又名毒性氧)所引發的人類偶發癌症，最近特別引人注目。偶發癌症與前面所述因極度受到致癌物質的污染而產生的煤癌(稱爲職業癌症或環境癌症)不同，病因尚不清楚，而人類的大部分癌症都是屬於偶發癌症。雖然偶發癌症的病因不清楚，但是最近大家認爲，活性氧可能扮演重要的角色。活性氧有幾種，包括過氧陰離子(Superoxide anion, O_2^-)，過氧化氫(H_2O_2)，羥自由基($\cdot OH$)，單態氧(O_2)等。氧有特殊性質，在基態是以三重態，採取二元基(biradical)的活性形態存在。生物順利利用這種活性氧，來有效獲得能量，進化到現在的高級動物狀態。換言之，如圖5所示，利用四個電子把 O_2 還原到水，以ATP的形態來有效獲得能量，但在這過程中，產生 O_2^- ， H_2O_2 ， $\cdot OH$ 等活性氧。在漫長的進化過程中，產生能夠消除這些毒性氧的酶，例如 O_2^- 與 H_2O_2 分別被過氧化變位酶(Superoxide dismutase, SOD)與過氧化氫酶(catalase)

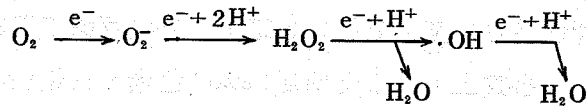


圖 5

來去毒。然而，這種去毒反應不一定完全進行，有時候可能留下部分毒素。至於毒量，在因為激素不平衡或心理壓力而使生物體失去平衡時，毒量可能更多。更麻煩的是，就 $\cdot\text{OH}$ 而言，生物體內向未有使其去此毒（指 $\cdot\text{OH}$ ）的物質。因此，一旦生成， $\cdot\text{OH}$ ，細胞確實受到危害。輻射線常使人類或動物致癌，這是因為輻射線把生物體內的水予以分解，生成 $\cdot\text{OH}$ 來傷害細胞的緣故。

如上所述，在能量代謝的過程中，難免生成少數活性氧，而這些活性氧長期不斷傷害DNA（鏈的切斷等）的結果，可能累積夠量的傷害，使細胞致癌。這樣想來，就可以說明癌症的發生隨年齡增加的事實。像苯并芘這樣普遍分布在環境中的致癌物質，可以透過土壤、飲料水、空氣、食物等而進入人類體內，本身經活性化來結合在DNA，同時在代謝過程中生成活性氧。本來就在能量代謝過程中製造有害的活性氧，現在再加上致癌物質所製造的活性氧，因此，細胞所受的傷害當然更大。分布在環境中的致癌劑，如此與人類的偶發癌症發生關係。

七、食物、香煙與致癌

據說人類癌症的 90 % 是環境所致。這裡的環境是指包圍人類，對人類發生作用的一切，除蓋函空氣、水、土壤，還要包括食物，生活習慣，社會的壓力，以及所接觸的物理與化學物質及生物。其中對人類的癌症有莫大關係的是，食物與香煙。根據溫德（wynder）的估計，食物與香煙對男人致癌的影響分別為 42~43 % 與 30 %，對女人為 60 % 與 7~8 %。已知食物與香煙中所含的苯并芘等致癌物質，其量甚微，不可能是食物與香煙導致的癌症之主要原因。然則，究竟原因為何？為了解答這個問題，目前大家正在努力研究。最近，許多研究人員認為，食物中所含的脂肪，可能是主要原因。因為各國癌症發生狀況，尤其是乳癌、大腸癌、肺癌，前列腺癌等，與脂肪攝取量之間，有明顯的對應關係。那麼，脂肪中的何物是原因？一般認為，脂肪在生物體內過氧化（叫做脂質過氧化）時所產生的過氧化脂質（ROOH）與其過氧自由基（ROO $\cdot$ ）以及 ROOH

自動氧化所產生的 $\cdot\text{OH}$ 就是原因($\text{ROOH} \rightarrow \text{RO}\cdot + \cdot\text{OH}$)。事實上，研究人員已知 ROOH 會傷害DNA，並且證實，對鼯鼠與兔也有致癌性。能夠自動氧化而分解出的 $\cdot\text{OH}$ ，當然是強烈致癌因子。因此，食物中的致癌因子，活性氧的嫌疑最大。

至於香煙，其致癌因子還不大清楚。香煙中含有苯并芘等40種致癌物質。然而，其量甚微，不能僅僅憑它來說明人類癌症的發生，可能另有其因。日本國立癌症中心研究所發現，每一支香煙的煙霧所生成的活性氧，多達數 μg 。苯并芘的含量頂多50 ng左右，因此，相較起來，活性氧的量遠較為多。動物試驗已經證明 H_2O_2 有致癌性，因此，如果認為香煙導致肺癌的發生是，所含的微量苯并芘等致癌物質與 H_2O_2 分別或共同參與的結果，即可說明清楚。

八、活性氧與制癌

自由基反應與活性氧生成對致癌的重要性，已如上所述，但是，活性氧不僅在致癌上，在治療癌症的制癌領域也扮演主要的角色。例如，利用輻射線來治療癌症的原理是，輻射線使生物體中的水產生 $\cdot\text{OH}$ ，而 $\cdot\text{OH}$ 切斷DNA，將細胞予以殺死。此外，現在臨床方面廣泛使用的mitomycin等醌系制癌劑是，利用醌 $\rightleftharpoons$ 半醌氧化還原系所生成的 $\cdot\text{OH}$ 等活性氧。如此，癌症的發生與治療，均與自由基與活性氧，其在化學領域常見的分子有密切關係。

九、結 語

從化學的領域改為研究癌症問題的工作者，為數不少。事實上，癌症與化學在廣大範圍具有密切關係。尤其是最近迅速發展的癌遺傳因子之研究指出，數千個DNA鹼的排列中，只要1個發生變化即可致癌。決定DNA鹼排列的這種Maxam-Gilbert法（這種方法的開發，曾獲頒1980年諾貝爾化學獎）是，利用巧妙的核酸鹼烷基化反應。今後，癌症的研究將朝向癌分子的探討，而化學所扮演的角色，其重要性怎麼強調也不為過。

參考資料：

化學教育（日文），第33卷第1號（1985）。