

がんの本態解明に挑む

The challenges to understand cancer biology

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍遺伝学研究分野

大 島 正 伸

がん研究の過去・現在

山極勝三郎がウサギの耳にコールタールの抽出物を塗布する事により、人工的な発がん誘導を歴史上初めて成功させ、報告したのは1915年の事です。それから100年を経て、今日では、がんを引き起こす責任遺伝子群が明らかにされつつあり、がん治療を目的とした分子標的薬の開発が進められるに至っています。この100年のうち、特にここ40年間余のがん研究は、日進月歩で目まぐるしく進展しました。1970年代に、RNA腫瘍ウイルスを用いた分子生物学が米国で一気に発展し、Src遺伝子を皮切りに、がん遺伝子の存在が次々に明らかにされました。そして1990年代には遺伝病である腫瘍性疾患の家系から、Rb遺伝子、APC遺伝子などのがん抑制遺伝子が次々に報告され、「がんはがん関連遺伝子の変異の積み重ねで発生する」という多段階発がん説がVogelsteinらにより確立されました。一方で、同じく1990年代に米国において、抗炎症薬のアスピリンを日常的に服用する人達は、大腸がんのリスクが有意に低い事が報告され、がんは遺伝子変異だけで発生するのではなく、宿主の炎症反応も関与するらしい、と考えられるようになって来ました。この成果から、発がんを促進する宿主反応、あるいは宿主反応に依存した微小環境の形成を抑制する事で、発がんが予防出来る、という「化学予防(chemoprevention)」の概念が確立しました。そして、ここ数年のDNA配列解読技術およびビッグデータ解析技術の目覚ましい進歩により、がん細胞のゲノムワイドな解析が一気に進められ、発がんに関与する遺伝子が明らかになって来ました。例えば、個々の大腸がん細胞では平均で70~80個程度の遺伝子に変異が認められますが、ドライバージーンと呼ばれる、実際に発がん促進に関与する遺伝子の変異はせいぜい4~8個程度で、残りの変異遺伝子はパッセンジャージーンであり、その変異は発がんには関与しません。これほどにまで、がんの生物学が明らかになって来た現在、がんの基礎研究者はどのような方向に舵を切っていく必要があるのか、どのような選択肢があるのか、悩みながらも日頃考えている事について以下に述べます。

新規抗がん剤開発による社会貢献

言うまでもなく、がん研究の最終ゴールはがんの克服にあり、その目標を達成するためには革新的ながんの治療薬・予防薬の開発が重要です。悪性化進展により転移・再発したがん患者の生存率は、早期に発見された非転移がん比べて顕著に低くなります。すでに明らかにされている、発がんに重要な分子の機能を阻害する分子標的薬が開発されていますが、それを用いてもがんを完全に克服する段階には到達していません。文科省主導で

進められる、次世代がん研究シーズ戦略推進プロジェクトでは、がん幹細胞やがん免疫機構、微小環境構築機構など、発がん機構における最新の画期的な発見から、新しい標的を見つけて、それに対する新規阻害薬の研究開発が進められています。これらのプロジェクトは分子標的薬を含む既存の抗がん剤では対処できないがんに対しても、大きな期待を持って推進されており、重要ながん研究の方向性の一つです。抗がん剤のシーズがあるのに開発に結びつかない、いわゆる「死の谷」問題が指摘されており、大学における基礎研究成果を素早く開発に結びつける努力が、大学、企業の双方に求められています。とくに、画期的な新発見に基づく新薬開発は、革新的ながん予防薬・治療薬となる期待が高く、このような取り組みは我々ががん研究者の使命として重要です。

知の創造とがんの本態解明

一方で、大学における研究の自由は極めて重要であり、先に述べたこれまでのがん研究の発展は、個性のぶつかり合いによる自由な発想があってこそその研究成果や発見の積み重ねによるものです。がん研究領域では、このような「知の創造」と「社会貢献」が車の両輪として、ともに推進される必要があると考えられます。ここで、私の研究分野について少し紹介します。私達は、胃がんや大腸がんの発生に関わるがん遺伝子やがん抑制遺伝子の遺伝子改変マウスモデルを作製し、これら遺伝子産物の生理的機能や、遺伝子変異による発がんへの影響を研究しています。いわゆるドライバージーンの変異は、細胞の未分化性誘導、細胞増殖亢進、アポトーシスの抑制、遊走能亢進など、いろいろな性質の変化を引き起こすことが、細胞培養実験等で証明されています。しかし、極めて多様な細胞(上皮、間質、脈管、免疫等)が集まった生体内の組織では、*in vitro*から予想される結果が再現されない事が少なくありません。この遺伝子とこの遺伝子の変異の組み合わせで、上皮細胞は粘膜下浸潤するけれども、リンパ節や遠隔臓器へは転移しない。また、新たながん抑制遺伝子の変異を導入しても、期待された高頻度な転移は観察されない、といった事が日常茶飯事に起きています。私達は、多段階発がん説で説明されるような、段階的ながんが悪性化するという確立された概念は本当なんだろうか?という原点まで疑ってマウスモデルを使った研究を進めています。

新規抗がん剤の開発による社会貢献という大きな目標を持ちながら、このように未だ誰も知らない発がん機構の本態を解明したいという好奇心こそが、明日のがん研究の展開につながる原動力と信じて、金沢大学に来て10年目となる研究室で、研究室員や大学院生と共に研究に取り組んでいます。