

What's new? 一研究室探訪一

信州大学大学院医学系研究科 分子腫瘍学教室

谷口 俊一郎

私達の教室は1995年に谷口が新設加齢適応研究センター環境適応分野に着任して以来、大学院独立専攻としての分子腫瘍学教室そして昨年発足したバイオメディカル研究所先端疾患予防学部門という複数名称の下で活動してきました。

谷口は分子腫瘍学が専門ですので、それに基づく研究、一方、40年にわたる固形がん治療研究も進捗させてきました。

前者は、がん細胞、宿主のがん形質関連遺伝子の検索・同定そしてその機能解析であり、後者は非病原性嫌気性であるビフィズス菌を用い、抗腫瘍物質をがん局所で持続的かつ大量に産生させる試みです。

がんの不均一性の基礎的理解—ASCに着目して—

がん悪性形質については培養細胞や宿主に対する遺伝子操作によって、その責任分子や機序を自験例で学びましたので、本学ではそれらの上流であるがん細胞の不安定性の理解を目指しました。その過程で自然免疫と細胞死の両制御因子 ASC を見出したのです。ASC は inflammasome (inflam) という自然免疫反応系の要分子であり、膜型 Toll 様受容体とは異なり、細胞質での自然免疫制御分子です。inflam が形成されるとカスパー 1 が活性化され、IL-1 β の産生、そして生体防御反応へと展開します。inflam は、感染防御反応のみならず、代謝産物による非感染性炎症反応にも関与し、家族性寒冷性蕁麻疹、地中海熱、痛風や糖尿病等多くの発症機序として注目されています。

私達は、現在 ASC と相互作用する分子を inflam 関連分子以外にも探索しつつがん形質との関係について下記プロジェクトを進めております。

1) 炎症が伴う発がんにおける ASC の働き

大腸がんを高頻度で発生する Ahr 欠損マウスにおいては腸に強い炎症が生じ、IL-1 β 産生の亢進が知られていました。そこで、ASC 欠損マウスと掛け合わせ、二重欠損マウスを作製すると炎症および発がんが抑制されました。この現象は APC 欠損マウスとの掛け合わせでも同様に観察されました。これらの詳細な機序解明を目指しています。

2) ASC によるがん細胞増殖抑制の機序

通常は制がん剤作用が有効ではない高細胞密度で増殖低下した状態で、ASC は細胞死を誘導します。また、ASC は転移プロセスにおいて invadopodia (浸潤時に細胞から出る足で先端に細胞外基質を分解する膜型酵素がある) を阻害し、細胞骨格制御への関わりが示唆されています。この興味深い現象の機序解明とがん治療分子標的探しを目指しています。

以上のことから、ASC は炎症を伴うがんの発生組織においてはがん促進的、がん細胞自身ではがん抑制的、という一見矛盾した働きがあります。最近、ある分子が生体内の TPO に応じてがん抑制—促進といずれにも働く例は、他分子にも (TGF β 等)、少なからず知られるようになりました。また、ASC 機能と細胞内局在の多様性、その遺伝子のメチル化による発現不安定性はがん形質の不安定性を理解するために有用と考えています。

がん不安定性への対応—がんの低酸素環境を標的とする治療研究—

分子標的治療薬の効果が目覚ましいにも拘らず、がんの不安定故に耐性細胞が出現し患者さんの延命効果は不十分です。私達は、個々細胞の特徴にミクロな標的を求めるのみではなく、がん不安定故の不均一細胞集団の特徴をマクロな標的としてがん細胞集団を丸ごと攻撃する研究も進めています。具体的には固形がんの低酸素微小環境を標的としてビフィズス菌が選択的に着床/生育することを利用し、がん局所で選択的持続的制がん分子産生系の構築を目指しています。

1) 固形がんの治療研究

この研究は谷口が大学院時代に開始しましたが、しばらく中断し信州大に赴任し再開した研究 (2 外との共同) です。その結果、2004年に大学発ベンチャー企業が設立され、5FU を大量に産生する系が第 1 相臨床試験に至り進捗しています。現在は次世代製剤として抗腫瘍単鎖抗体やサイトカイン等の産生分泌系を開発しています。菌を血中に投与するにも拘らず敗血症、アナフィラキシーショックなどが生じない現象は自然免疫研究経験からして非常に興味深く驚くべきことと考え、その謎解きにも挑戦しています。

以上示した様に、がんの基礎生物学的研究と臨床応用研究、いずれにも mission と passion を感じつつの活動が進行中です。