

最終講義抄録



がん研究の個人史
—学びと克服の試み—

谷口 俊一郎

信州大学バイオメディカル研究所
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 教授 略歴

[履 歴]

- 1973年3月 九州大学理学部卒業（物理学科）
1978年3月 九州大学理学部研究科博士課程単位取得後退学（生物学）
1978年4月 九州大学医学部癌研究施設助手
1982年3月 米国国立癌研究所へ留学（Visiting Fellow）
1984年6月 復職
1987年3月 九州大学生体防御医学研究所助教授
1995年9月 信州大学医学部加齢適応研究センター環境適応分野・教授
1998年4月 同 センター長（兼任）
2003年4月 信州大学大学院医学研究科加齢適応医科学系専攻専攻長
分子細胞学部門 分子腫瘍学分野（名称変更）・教授
2004年9月 株式会社アネロファーマサイエンス・取締役（兼任）
2012年4月 信州大学大学院医学系研究科疾患予防医科学系専攻
分子腫瘍学講座（名称変更）・教授
2014年4月 信州大学先鋭領域融合研究群 バイオメディカル研究所
先端疾患予防学部門・部門長，教授

[所属学会]

- 米国癌学会
Metastasis Research Society
日本癌学会
日本がん転移学会
日本がん分子標的治療学会

[受賞歴]

- 1988年 第7回日本癌学会奨励賞
「癌転移関連遺伝子としてのアクチン及び fos 癌遺伝子の研究」
2015年 第9回小林がん学術振興会
がん薬物療法に関する革新的治療法に対する助成及び表彰
「固形がんの嫌氣的微小環境を標的とした持続的抗腫瘍性物質産生系の開発」

がん研究の個人史

—学びと克服の試み—

谷 口 俊一郎

信州大学バイオメディカル研究所
信州大学大学院医学系研究科分子腫瘍学教室

はじめに

大学紛争で混乱する中、取りあえず大学進学した。物理学を志していたが「原爆を生んだ悪の研究をやるのか？」と活動家に難詰され落ち込んだ。荒んだ雰囲気の中、虚無感が深い、心を満たす何かを求めた。今思うと、短絡した非難に翻弄された自分が恥ずかしい。それは兎も角、図書室で分子生物学の本を見つけ、中高時代退屈に感じた生物学と異なり分子論的視点に胸が躍った。そして、不治の病とされるがんに興味を覚え、その基礎研究をすれば誰にも責められず、前向きに生きていける気がした。

大学院で生物物理系に進学し、課程半ばで医学部癌研に出向した。癌研で師匠となった馬場恒男教授には議論の度に叱られた。私のがんを単純に捉え過ぎることだった。遂には、がんの病理解剖見学を命じられた。がんの複雑さを学ばせる教育だった。凄まじい転移や腹膜播種を眼の当たりにし、剖検3例目位に激しい胃潰瘍発作が生じた。それ程にショックだったが、がんは多様かつ複雑で、更に転移が難治性の本質と感じた。そして、お叱りの意味を納得し従順な学生になった。しかし、複雑だからこそ分子レベルで単純に理解したい天邪鬼的気持ちはむしろ強くなった。

米国癌研究所 (NCI) 留学

NCI でがん研究に携わる機会を得、遺伝子工学的内容を希望したが、細胞骨格の生化学実験系立ち上げを依頼された。同僚が短期間で遺伝子解析結果を一流誌に発表する中、辛い思いをしたが、後に自分の研究を立ち上げる修練になった。当時の NCI ではがん遺伝子研究が花盛りだったが、がん転移への関心は低調だった。帰国後、馬場研でがん化学療法研究に従事する傍ら、がん転移の分子生物学的研究を立ち上げた。

ASC : apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD

Scapinin : scaffold-associated PP1 inhibiting protein

それが重要と思う一方、誰もやってないので魅力を感じた。

がん細胞の遺伝子操作による転移研究

細胞骨格や転写因子に着目し遺伝子操作でがん細胞の転移形質を制御できること、そして機序を示すことができた。それらの成果で、癌学会奨励賞を受賞しがん特定領域研究費も頂ける様になった。

そして、臨床材料を用いた共同研究が始まり、がん細胞のみならず血管等宿主側要因も転移理解に重要と認識した。がん細胞の遺伝子操作が流行し始め、賑々しさを避けたくもあり、がん細胞からがん微小環境に視点を移した。そして、馬場教授後任として勝木教授が赴任され、研究室は発生工学一色となった。

宿主に着目した転移研究

—Calponin h1 (CN) 欠損マウス作製—

ヒト悪性腫瘍の血管で CN (アクチン線維の安定化機能あり) の鋭敏な減弱を見出し、それは血管脆弱化を招き転移が亢進する要因と捉えた。また、CN 減弱はがん細胞が分泌する PDGF-B 等に因ることが分かった。宿主細胞の CN 減弱ががんの浸潤・転移亢進の一因になることを示す目的で CN 欠損マウス作製を試みた。

CN 欠損マウスができた頃、信大医に異動が決まった。着任後、そのマウス形質を調べ、血管に加え腹膜も脆弱であり、がんの血行性転移及び腹膜播種が生じ易いことを確認した。解析は配属された竹岡みち子博士が協力してくれた。

宿主を守り同時にがんを攻撃する可能性の提示

—CN によるがん性腹膜炎の予防的治療—

CN 欠損とは逆に CN 強制発現をマウス腹腔内中皮細胞に施しても無害で、がん細胞存在による中皮細胞間の開裂を防御できた。一方、CN をがん細胞に強制発現させるとその増殖や浸潤能は抑制された。そして、

がんの腹腔内移植系で CN 発現ベクター *ip* 投与によるがんの腹膜播種抑制と延命効果を確認した。以上の効果を示す CN の責任領域のオリゴペプチド（同定済み）によるがん腹膜播種抑制が今後期待される。

がんの不安定性理解への挑戦

がん細胞/宿主の遺伝子操作で転移制御できることを自験で学んだので、がん細胞不安定性の解析に挑戦し始めた。不安定性が難治性の原因である転移能や薬剤耐性をもたらす本質だからである。

不安定性のマーカを核異型性とし、そのトリガー探索を目指した。初代助教授相良淳二博士がこの挑戦に賛同し協力してくれた。まず、核と細胞質の骨格に対する抗体ライブラリーを構築した。そして、核形態変化を誘導できる HL60細胞を用い、誘導前後で質的/量的変化をする分子を抗体で探索した。核形態制御の直接的責任分子は未発見であるが、ASC や Scapinin 等の新規分子を見つけた。

—ASC 発見とその機能解析—

ASC は細胞核近辺に凝集するアポトーシス促進分子として見出された。初代院生の増本純也君（現愛媛大学教授）が構造と機能解析で奮闘した。その後、ASC がカスペース 1 の活性化因子として欧米で示唆され、細胞質での自然免疫反応体（inflammasome）形成の adapter 的役割が判明した。ASC 欠損マウスを院生山本雅達君（現鹿大医助教）が作製し、ASC のカスペース 1 活性化能を個体レベルで証明した。ASC 欠損マウスは感染、発がん、免疫・炎症が関わる種々の病態解析で広く用いられている。

ASC 機能を更に解析すると、核移行、細胞骨格との相互作用、また非増殖期にあるがんの細胞死誘導等、多様で興味深い事実が判明しつつある（論文準備中）。また、ASC と結合する蛋白質、Fascin、ががんの運動亢進と免疫回避の双方に働くという注目すべき現象を 3 代目准教授肥田重明博士と院生松村富穂君が見出し分子機序も解明した（論文準備中）。

また、ASC 遺伝子には CpG-islands があり、メチル化でその発現は変動し易い。その機能が多様であることも考え合わせると、ASC はがん形質不安定性に関与すると示唆される。

—Scapinin とその機能解析—

ASC の他、興味深い新規分子 Scapinin は脱リン酸化酵素 PP1 阻害能、アクチン結合能、細胞膜から核内と多様な分布を示す。相良博士が機能解析を継続し

ているが、がん形質の不安定性、核形態制御への関与解明が期待される。

—細胞外骨格分子であるヒアルロン酸の研究—

相良博士の後任助教授板野博士は乳癌を発生し易いマウスの乳腺にヒアルロン酸合成酵素を特異的発現させる系を構築しがんの微小環境の研究を展開した。がんの不均一性を解析する際、鍵のひとつであるがん幹細胞のニッチとしてヒアルロン酸の役割解明が注目されている。

スポーツ医科学との共同研究

—運動処方のエピジェネティクス—

能勢 博教授が開発したインターバル速歩の効果評価に、被験者血液 DNA のメチル化を調べ興味ある結果を得た。院生だった中島弘毅氏（現松本大教授）の解析によると熟年者への運動処方で ASC メチル化が若者レベルに近づいたのである。更に、ゲノムワイドでメチル化を調べた所、本運動処方は抗炎症的と示唆される結果を得た。血液 DNA のメチル化測定は諸臨床検査にも有用と思われる。

がんの不安定性を考慮したがん克服の試み

—固形がんの低酸素環境を利用する治療—

以下に述べる治療研究は、がん細胞での発現が不安定な分子（モノ）を標的とせず、その不均一集団の低酸素状態（コト）を安定な標的として腫瘍局所で大量かつ持続的に抗がん分子を産生し不均一集団丸ごと攻撃する試みである。

私が院生時代に始めた嫌気性ビフィズス（B）菌による固形がん標的の研究を信大就任講演で余談的に紹介した。藤森 実先生（当時 2 外講師、後に東医大教授）が興味を示され、研究を再開することになった。追試の為、B 菌を担がん動物に静注すると、がん選択的に生着・増殖し正常組織からは速やかに消失することが確認できた。そして制がん剤 5FU の前駆体 5FC を 5FU に変換できる酵素を発現する B 菌を樹立した。その菌を静注し、低毒性の 5FC を経口投与すると固形がんのみで 5FU が産生され、副作用無く抗腫瘍効果が得られた。B 菌の安全性を認め、生物製剤開発を目的とするベンチャー企業が設立された。開発研究が進み、米国 FDA との交渉を経て臨床試験に至った。現在の所、深刻な有害事象は無く、5FU ががん組織のみで検出された。

今日がん治療は分子標的薬や immune check-point

(ICP) 阻害剤が注目されている。特に、ICP 阻害剤の抗腫瘍効果が画期的だが、自己免疫疾患様の強い副作用、またその超高価格が深刻な問題である。これらを改善すべく ICP 阻害単鎖抗体を腫瘍でのみ持続的に産生分泌できる B 菌を樹立し、第 2 弾の製剤化を目指している。

おわりに

がん研究に携わって約40年、信大で約20年が過ぎた。がん基礎研究とがん治療研究に携わったが、前者ではミクロに、しかし後者はマクロに拘った。がんという不均一集団の攻撃には、細胞よりも集団の特徴を標的に丸ごと狙う方が合理的と思うのである。

研究概要を述べさせて頂いたが、実験場所もない立ち上げから苦楽を共にしてくれた同僚や大学院生、そして出会えた共同研究者の皆さんに感謝である。

この間3名の准教授、2人の院生、そしてベンチャー活動を共にした藤森先生、ASC 欠損マウスをフル活用してくれた高橋将文先生らが教授に昇進した。彼らと共有したコンセプトや夢の一部が継承され、発展すれば幸いである。

見える形での成果は兎も角、見え難い成果としてがん研究での学びは多い。例えば、計画死遺伝子の存在に驚いたが、それは多細胞系の形態形成や生存の為に必要なのだ。がんは計画死から逸脱し個の生存力は獲得するが、自分の居場所、宿主、を障害し結局破滅の道を進む病気だ。このことは、個人の死が人間社会の存続に必要と気付かせてくれる。この学びは忌み嫌われる死の捉え方に少なからず影響した。

さて定年退職も職場の存続に大いに寄与できることになる。自他ともに喜ぶべきことと思うのはがん研究成果のひとつかもしれない。