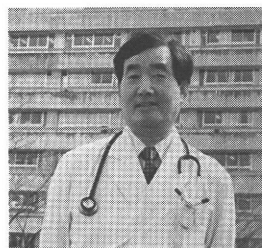


OPINION

21 世紀の癌研究と癌診療 —われわれのアプローチ—

東北大学加齢医学研究所 金丸龍之介



癌研究は分子生物学の進歩とともに飛躍的に前進し、今日では癌は遺伝子疾患であるとの理解が一般にも広まりつつある。私の主宰する東北大学加齢医学研究所癌化学療法研究分野では、基礎的研究を推進し、そこから得られた知見を積極的に臨床応用している。ここからは、20 世紀後半の生物学研究の流れのなかでわれわれのアプローチを位置づけ、21 世紀の癌研究と癌診療に対する私のビジョンを示したい。

20 世紀後半は、分子遺伝学の時代とよんでも差し支えない。遺伝学と分子生物学との結びつきは、1953 年 James Watson と Francis Crick による「遺伝子は DNA の二重らせんからなり、アデニン、チミン、シトシン、グアニンの 4 塩基の並列が遺伝情報を伝えている」という発見にはじまる。1972 年の組換え DNA 技術、1974 年の制限酵素による DNA 切断と大腸菌を用いた DNA クローニング、1970 年代半ばの塩基配列決定法の開発、1978 年の制限酵素切断断片長多型の発見と遺伝的マーカーとしての応用など画期的な研究が成し遂げられ、1980 年代には自動塩基配列決定法の開発や PCR 法の発明などの結果、疾患関連遺伝子や原因遺伝子、なかでも癌遺伝子や癌抑制遺伝子の単離とその機能に関する発見が相次いだ。1980 年代後半には米国エネルギー省と国立衛生研究所がヒトゲノム計画をスタートさせ、1989 年には遺伝的マーカーとして STS の利用がはじまり、これまでに 15,000 以上の STS マーカーが同定され、遺伝子マッピングのスピードアップに貢献している。1991 年には mRNA の塩基配列情報 (EST) の同定が開始され、10,000 以上の EST が同定され、ポジショナルクローニングによる候補遺伝子のスクリーニングに用いられている。1990 年代にはいると蛍光自動シーケンサーが開発され、シーケンス処理能力は 1 日あたり 12,000bp 以上となり、1996 年までにインフルエンザ菌、マイコプラズマ、枯草菌、ヘリコバクター・ピロリ菌、大腸菌、ラン藻、出芽酵母など 17 種の微生物の全ゲノム配列が決定され、1998 年には線虫の全ゲノム配列

が決定された。

遺伝子配列が判明すると、次に遺伝子がどの細胞において、どのように発現し、どのような機能を司っているのかといった点を解明するファンクショナル・ジェノミクスが必要となる。

遺伝子の発現の検討については cDNA を固相化した DNA チップとコンピューター処理を一体化したハイスループットテクノロジーによって、微量な mRNA から一度に数千から数万の遺伝子の発現を調べることが可能になり、新たな遺伝子の発現を検出したり、さまざまな遺伝子発現の経時的変化や複数サンプル間での発現パターンの違いを調べることができる。これによって得られたデータをコンピューターに入力、解析することで複雑な生物系をモデル化したシュミレーションを作成し、診断や治療の選定などに使用することも可能と思われる。

新たに単離された疾患関連遺伝子が細胞の分化や増殖をどのように司っているのか、さらに生殖細胞や体細胞において変異が導入された場合、罹患の危険性はどの程度であるのかといった点の解明は、細胞培養、遺伝子導入、トランスジェニック動物などの実験手法を用いることでさらに進むものと思われる。

1989 年、ES 細胞を用いてノックアウトマウスを作成するジーンターゲットング技術の確立以来、単離されたヒトの遺伝子の機能解析は、そのマウスホモログのジーンターゲットングにより行うことが常道となった。われわれも (財) 癌研究会・癌研究所・細胞生物部、野田哲生部長 (兼、東北大学医学部分子遺伝学講座) らとの共同研究で開発したコンディショナル・ジーンターゲットング技術により大腸癌発癌過程の解析を行っている¹⁾。さらに近年では、変異原性物質で処理したマウスを既存のノックアウトマウスと交配させ、表現形に変化を生じたマウスから、モディファイヤー遺伝子の探索を行うサチュレーションミュタジェネシスなどの手法も考案されている。ジーンターゲットングによりヒトの疾患に類似した表現形を示す疾患モデルマウスをつくりだすことにより、診断方法や治療法、さらに予防法の開発などにも使用することができる。

1997 年には体細胞性クローン羊ドリーの誕生が発表され、そして 1998 年にはヒト ES 細胞が樹立された。

このようなトランスジェニックテクノロジーやジーンターゲットング、さらにクローン技術などによって近い将来、人類は哺乳動物にさまざまな遺伝子改変を行って医療や食用に必要な生体内高分子、細胞、臓器などを遺伝子工学的に生産することが可能になるとと思われる。

ヒトゲノム計画、およびファンクショナル・ジェノミクスによって得られた膨大な量のゲノム情報の登録、保管、取り出し、ホモロジー検索から塩基配列に付随したさまざま

まな情報の処理を円滑に行うバイオインフォマティクスにより、生命現象や病態を遺伝子変異の有無とその発現パターンによって表現することが可能な時代が到来する。その結果、癌診療においては早期発見や病期診断、悪性度の判定や予後予測、さらに治療法の選択や癌予防に至るまで幅広く情報が提供され、人類にとって癌の発見や病態の理解が一段と容易になることであろう。遺伝子変異の検出は一般に PCR 法などを用いた簡単な DNA 関連技術によって行うことが可能である。また、当分野では石岡助教授を中心として開発した酵母を用いた種々の癌関連遺伝子の機能解析系により、p53 遺伝子や MLH1 遺伝子などの基礎的な機能解析や遺伝子診断への応用を行っている^{2,3)}。さらに現在ではシーケンスを行わなくても、対象となる遺伝子の塩基配列に対して、可能性のあるすべての組み合わせを数十塩基対からなる短いオリゴヌクレオチドとして合成し、シリコンプレートにグリッドした DNA マイクロチップを用いることで遺伝子変異を迅速に検出することも可能である。

21 世紀には、DNA 関連技術は疾患メカニズムの解明や新規治療薬の開発に応用され、移植、癌治療、遺伝子診断などの医療技術が急速に進むであろうが、遺伝子診断により新たな医学的、倫理的問題がクローズアップされるのも避けられないと思われる。悪性腫瘍の発症前診断や発症リスク診断によって将来発症する危険性が高いと判断された被検者はこの情報に接して精神的に落ち込み、劣等感を抱くことだろう。しかし、逆に積極的に検査を受け、早期発見・早期治療が効を奏して、情報が得られなかった場合よりもはるかにメリットが得られるケースも出てくるはずである。したがって発症前診断を行うには、それを行う明確な目的がなければならず、有効な治療技術が確立されており治療を施すことが可能な場合に限られると思われる。

発症前診断によって得られた情報は当事者以外には秘匿されなければならないし、万一情報が漏出しても、これによって保険適応や就労などに関して被験者が差別されることのないように社会的にも保護される必要がある。

さらに、このような遺伝子診療の担い手となる医師を養成するためには、現行の医学教育において遺伝学、分子生物学、細胞生物学といった領域のいっそうの充実が必要となる。さらに医師には遺伝子診断の結果を患者に正確に伝えることが要求されるだけでなく、カウンセリングの技術も必要となってくる。

また、一般人にとっても DNA や遺伝子に関して学ぶ機会は乏しいので、与えられた情報を理解し対応を選択するのに十分とは考えられない。世間一般にも基本的な遺伝学的知識の普及が必要となる。

21 世紀の癌研究・癌診療は、医学・医療のみならず、社会制度を含めた幅広い領域に影響を及ぼすことが考えられ、われわれはそれに対しても十分な配慮と対策を講じてゆ

く必要があると考えている。

文 献

- 1) Shibata H, Toyama K, Shioya H et al. Rapid colorectal adenoma formation initiated by conditional targeting of the Apc gene. *Science*, 278 : 120-123, 1997.
- 2) Ishioka C, Frebourg T, Yan Y X et al. Screening patients for heterozygous p 53 mutations using a functional assay in yeast. *Nature Genetics*, 5(2) : 125-129, 1993.
- 3) Shimodaira H, Filosi N, Shibata H et al. Functional analysis of human MLH 1 mutations in *Saccharomyces cerevisiae*. *Nature Genetics*, 19(4) : 384-389, 1998.