

W'Waves : 分子生物学的解析について考える

西山正彦*

REVIEW ARTICLE

W'Waves

W'Waves

本誌名である W'Waves は、基礎と臨床の波をさし、これに Weave the warp, and weave the woof (縦糸に横糸を織れば) をかけて、基礎と臨床の緊密な共同研究を願うとのこと。ベッドからベンチへ、ベンチからベッドへ、トランスレーション・リサーチの重要性が指摘されている。命名の妙に感服するとともに、update な目的に深く共感している。

トランスレーション・リサーチという概念が脚光を浴びたのは、医学に分子生物学の技術が取り入れられ、爆発的な基礎研究の進展がみられたからである。莫大な新知見は医師が一人で学び理解できる範囲をはるかにこえ、今も増加の一途をたどっている。一方で、こうした医学研究の急速な変化は、基礎と臨床との間に大きな溝を生みはじめた。医学の現状を頭でっかち、よろよろ歩きと揶揄する医学者さえいる。基礎医学における成果を医療に還元するためには、臨床に用いるための翻訳研究と科学的臨床研究による効果の証明が必須である。より緊密な基礎と臨床との連携、共同研究はなにより患者さんの求めるところであろう。

W'Waves という言葉に込められた願いは、小生が求めてきたものでもある。トランスレーション・リサーチの実践を求めて、外科から基礎医学の研究室に席を移して3年になる。ベッドからベンチへ、立場だけはこれを実践したことになる。しかしながら、ベンチからベッドへ、これがなか

なかに難しく、試行錯誤の毎日である。残念ながら、今の小生にみえる W'Waves は、等振幅、同波長だが逆位相、原点でしか交差できない二つの波のみである。このままでは永遠に同調共鳴しない。目的を達成するにはどうすればいいのか、研究の方向性は正しいか、時々刻々と変化する知見やとめどなく肥大する情報のなかでひたすらもがいてきた。

がん治療へのトランスレーション

世はまさに遺伝子工学の繚乱期である。30年ほどの浅い歴史ではあるが、分子生物学の経験と技術は病因の解明、病態実験モデル動物の確立、新治療の示唆など、医学の進歩に大きく貢献してきた。目覚ましい研究の進展は、がん根絶の早期実現の期待を抱かせるに十分なものであった。しかしながら、がん治療に限ってみればベンチからベッドの距離ばかりが増幅しているようにもみえる。遺伝子治療など新しい知見が発表されるたびに、あるいはもう「がん」は克服されるのではないかとの期待がもたれた。しかしながら、期待はずれに終わることが多く、トランスレーション・リサーチの未熟さを眼前に突きつけられる思いである。なにかが欠けている。なにかがおかしい。

零細ではあるが、抗がん剤耐性の分子機構を主要テーマのひとつとして遺伝子工学的手法による解析をつづけている。“なぜ効かないか”，抗がん剤耐性（低感受性）機構の解明は治療に直結する基礎研究として精力的に行われ、数々の新知見が得られてきた。しかしながら、「いずれも正しい

* 広島大学原爆放射能医学研究所分子情報

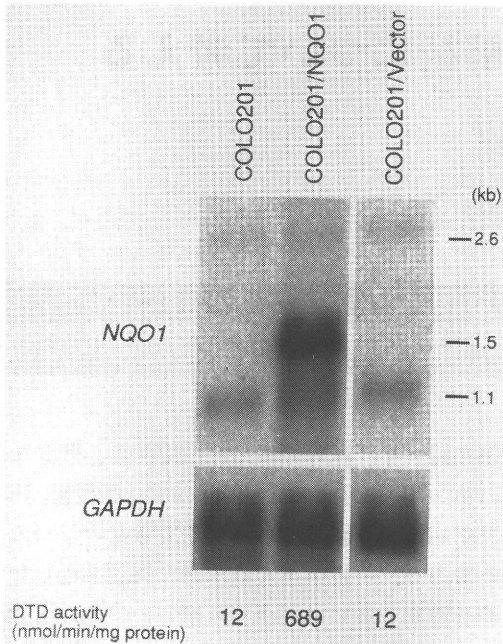


図1 遺伝子導入実験
(大腸癌細胞 COLO 201 と NADPH/キノン酸化還元酵素遺伝子 *NQO1* 導入細胞 COLO 201/*NQO1*)

が、いずれも的を得ていない」という批判があるように、臨床への翻訳段階でいまひとつ乗り越えられない壁がある。

原因は今にして明らかである。生命の複雑性と実験の条件設定である。多因子の関与、各因子の機能の変動、因子間の連動変化、さらには組織分布、臓器機能の相違など、抗がん剤耐性ひとつにしても単一因子、機構で説明できるほど生体反応は単純ではない。また、科学的証明は比較によってなされる。より明確な差を示す実験条件が設定され、これが生理的条件との離反を生んでいる。これらを十分に配慮した研究をへて、はじめて基礎研究の成果が臨床に生きると考えられる。このような結論を与えた実験結果の一部を示してみる。

図1は、NADPH/キノン酸化還元酵素遺伝子 *NQO1* の導入実験のデータである。マイトマイシン C (MMC) の耐性因子としての *NQO1* の意義を明らかにするための実験である。COLO 201/*NQO1* では、*NQO1* の遺伝子発現量の過剰発現が認められ、確実に遺伝子が導入されたことが確

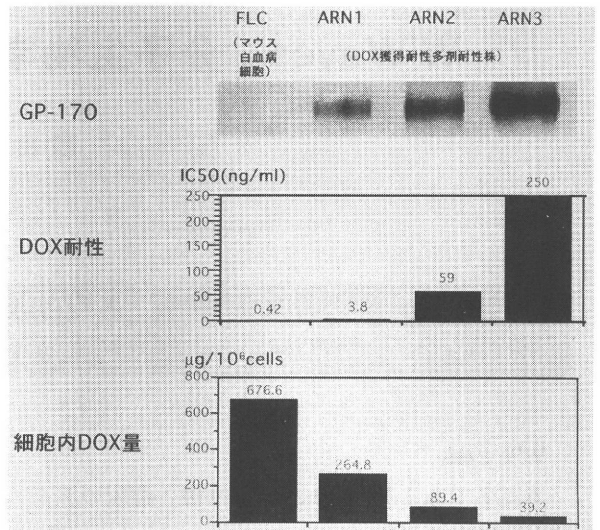


図2 P-糖蛋白 (GP-170) とアドリアマイシン (DOX) 獲得耐性

認できる。しかしながら、MMC に対する感受性は親株と変わらなかった。この結果のみからは、MMC の感受性、耐性には *NQO1* が関与していないという結論になる。しかしながら、*NQO1* の遺伝子導入により NADPH/シトクロム P 450 還元酵素の遺伝子発現および酵素活性が低下し、グルタチオン量は有意に増加していることが明らかとなった。現在では MMC に対する感受性はこれら3因子の連動変化によって決定されているとの結論に達している。複数因子の関与を念頭に解析することで、全く異なった結論が導かれたことになる。単一因子にのみ目を奪われていると本質を見失う実例である。

また、耐性研究では長期間高濃度の抗がん剤に暴露させて樹立した高度獲得耐性細胞が用いられてきた。図2は GP-170 の蛋白発現とアドリアマイシン (DOX) 耐性の関連性を示す実験結果である。耐性の高度化とともに細胞内 DOX 濃度は低下し、GP-170 の蛋白発現の増加が認められる。GP-170 の DOX (獲得) 耐性因子としての機能と重要性は明らかである。しかしながら、耐性レベルが ARN 1 よりもさらに低い場合ではどうか、臨床では2倍3倍の耐性レベルがきわめて重要な意味をもつ。GP-170 の発現はさらに減少し、耐性因子としての意義は明らかに薄れる。GP-170 の

臨床的意義には懐疑的にならざるをえない。

生命現象の本質に迫るには、単一構成因子のみではなく、連動して変化する複数因子を考慮した複雑系としての解析が必須である。こうした耐性関連遺伝子の共調発現、制御機構がしだいに明らかとなってきつつある。主役がいて、脇役がいて、端役がいて、これらが複雑に絡みあい始めて生体応答というストーリーが形成されるのである。また、長期にわたる抗がん剤暴露は細胞にさまざまな変異を引き起こす。こうした実験モデルでの結果が本当に臨床に直訳できるのか、他の要因も指摘できようが、現在までの臨床研究の結果は総じて否定的である。

21世紀の科学

複雑系としての解析、生理的条件下での機能の解析なしにはヒト生体の本質に迫れないとの考え方は、小生のような末端研究者だけのものではないようである。ノーベル賞級の科学者たちが20世紀の研究の反省に立ち、さらに大きな目で21世紀の科学の方向性を探ったドキュメンタリーにその内容が詳しい(複雑系:M・ミッチェル・ワールドロップ著、田中三彦、遠山峻征訳、新潮社)。

科学者たちは、300年間にわたり、要素還元主義(リダクシオニズム)に基づいてあらゆるものを構成成分へと分解し、その分析によって全体を理解しようとしてきた。その作業は、分子、原子さらにはクォークへと進んだ。遺伝子工学はそうした大河の河口近くに築かれた新興都市である。もちろんもっとも早く河口にたどりつき、希望に満ちてこの都市を築き上げた精鋭の科学者たちがいる。

彼らは周囲の様相を一変させるほどの超高層ビルをいくつも建造した。しかしながら、期待に胸を膨らませてその屋上に昇った彼らの目にも「生命の謎の解明」という大洋はまだ見えなかったそうである。今そうした科学者たちを中心に研究の方向性について発想の転換が進められている。21世紀の科学は、可能な限り単純な断片を探し求めるのではなく、そうした断片がどのように組み合わせられて複雑な全体になるか、数千億もの分子はいったいどのようにして動き、反応し、増殖し、“生きているもの”に自らを組織していくのか、プロセスを逆転させての解明に向かうと思われる。臨床に直結する基礎研究はまさに複雑系の科学である。

ふたたび W'Waves へ

一般からみた医者象徴は聴診器だそうである。なぜ聴診器が医者の必需品か。なぜ、一人一人の患者に聴診器をあてるのか。生体や疾患が個別の特性を有しているからである。世に全く同一の生命個体や応答はなく、医学、医療は複雑な個を認めたくて成り立っている。「へボ医は木を見て森を見ず」。臨床という言葉は生命科学に置き換えられるかもしれない。時代はすぐに21世紀。科学は複雑系の解明へ、森が見えたとき、はじめてW'Wavesの意図が完結する。分子生物学が生物学者や生化学者ではなく量子物理学者の手によって興されたように、ひょっとしたら生命科学の第2の革命は複雑性の洞察に長じた臨床医が引き起こすのかもしれない。