

## TOPIC 04

# 教授に就任して思うこと

九州大学大学院  
消化器・総合外科  
前原 喜彦



平成14年10月16日付をもって、私こと、九州大学大学院消化器・総合外科教授を拝命した。身に余る光栄なことと存じ上げるとともに、諸先輩方の御期待に添えるよう、外科学の発展のため、誠心誠意、力を尽くしたいと思っている。

私は、昭和52年、九州大学第二外科へ入局して以来、外科学の領域においては、井口 潔先生、杉町圭藏先生、基礎生物学の領域では、遠藤英也先生（九州大学生体防御医学研究所）、藤井節郎先生（大阪大学蛋白質研究所）に御指導をいただいた。今、自分があるのは、恩師の先生方の御指導のお陰であると心から感謝している。

昭和52年に九州大学を卒業して、自分の生涯の専門分野として、なぜ、外科学を選んだのか振り返ってみたいと思う。外科学は、合法的に人の体へメスを加えることによって成り立つ学問である。メスを加えた局所の修復過程は？、血液の止血機構は？、腫瘍切除後の残存細胞の動態は？ など、人為的に加えた外科侵襲に対して刻々と変化する生体および疾病の多様な反応を分子レベルで明らかにして臨床へ役立てたいと学生時代から考えてきた。切った貼ったの世界から、分子外科学への展開に少しでも関与したいというのが私の夢であった。そのためには、細胞の増殖、あるいは、DNA複製、修復の分子メカニズムを知ることが重要であると考えるようになった。

Watson と Crick のノーベル賞受賞の基となったDNA二重らせんの発見の論文が、Nature誌に掲載されたのは1953年であるが、偶然にも私が生まれた年である。この研究論文がブレークスルーとなって、生物学の基礎研究が飛躍的に進み、複雑な生命現象が明らかにされてきた。彼らの研究以

来、DNA（遺伝子）がmRNAとして転写され、蛋白質として翻訳され、蛋白質が生理活性をもち、生命体を維持しているというCentral Dogmaは普遍的な概念として受け入れられている。そして、現在に至るまで、遺伝子発現制御の基本的な考え方となっている。しかし、その後の多くの研究から、RNAからDNAをつくる逆転写酵素が発見され、また、転写されたばかりのRNAはまだprematureなformで、スプライシングによりmatureRNAとなり、さらに、蛋白質の持つ機能の1つとして、他の遺伝子の転写を制御していることなどが明らかにされてきた。また、DNAの一部は、トランスポゾンとして、染色体上を動き回っていることが証明された。これらのことは、生命を司る遺伝子発現の基本的な考え方とともに、実際の制御にはわれわれが思っている以上に修飾が加わり、多様な遺伝子発現の機序があることを示唆している。普遍的な変わらないものをよく理解したうえで、生命体の多様性をとらえ、解明してゆくことが大切ではないかと思う。

私は、大学院時代、癌細胞における遺伝子発現の特異性という研究テーマを与えられた。肝癌細胞で発現している蛋白質を、抽出したmRNAからin vitro translationで人工的に蛋白質を合成し、2次元電気泳動でその母体の正常肝細胞と比較すると、意外や蛋白質の種類は極端に減少しており、癌細胞は生き残りをかけて増殖維持に必須なものだけを発現しているのではないかと考えられた。しかし、転写レベルでは、本来は転写されない遺伝子間繰り返し配列が高頻度にRNAとして発現されていた。遺伝子間配列が転写される事実、癌細胞の不思議な挙動とともに、われわれがいまだ知らないだけであって、これらのゲノム領

域の生物学的意義の深さを感じた。第二外科教室に戻ってからは、最初に DNA ploidy の研究に取り組んだ。DNA ploidy の変化は、癌におけるゲノム異常が特定の遺伝子だけに起こるのではなく、染色体レベルでの大きな変化が基礎になっていることを意味している。最近の研究によると、DNA ploidy の変化に係るオーロラ遺伝子など新規遺伝子が単離、解析されている。そして、DNA ploidy の変化は、臨床的には癌の浸潤・転移能と密接な関係があることが明らかとなった。その後、DNA 修復機構の知見からゲノム変化の分子機序が議論可能になってきた。ミスマッチ修復異常をもつ細胞では点突然変異の増加とともに、遺伝子間リピート配列の長さも変化することが解明され、マイクロサテライト不安定性と呼ぶようになった。このような変化は癌の家系内集積リスクや抗癌剤感受性を規定する重要な因子であることが明らかとなった。これまでの私の研究の1つの流れとして、遺伝子間配列や染色体と、いわゆる蛋白質として機能する遺伝子だけではない部分についての研究を続けてきたが、これらの変化が、癌の臨床像と密接な関係があることが最も興味を引くところである。そして、これまで私が癌で行った僅かな観察、あるいは研究から、「生命現象を明らかにする上で、本当に遺伝子だけを見ていてもよいものだろうか」という大きな疑問に突き当たる。

ヒトをはじめとする高等生物では、遺伝子にあたる部分はゲノム全体の2%に過ぎず、残りの98%は遺伝子間配列といわれている。一方大腸菌では染色体これすなわち遺伝子といってよいほど遺伝子間配列は少ない。また、象徴的な例としては、ヒトとチンパンジーの遺伝子相同性があげられる。この数字は99%にもものぼる。同じ遺伝子のセットをもっていても、一方はヒトになり、一方はサルになる。すなわち、ヒトとサルの違いを規定するものは、もしかすると遺伝子間配列にあり、ゲノム全体の98%というこの配列にわれわれがまだ読むことのできない巨大な情報がコードされていることを想像させるものである。このように、生物のゲノム情報は実に多様で深淵である。

一方、私は臨床の現場で癌の診療に日々明け暮れているが、癌にはどれくらいの個性があるのだろうか？と考える時がある。別の言葉で言えば、癌はどれくらいの多様性をもつのであろうか？。世

界的規模のゲノムプロジェクトにより、われわれの体の細胞1つ1つには、3万5千～4万個の遺伝子が存在していることが明らかとなった。そして、その中で、癌に関連した遺伝子が100個あり（たとえば p53、myc、ras など）、そのうちの10個が変異して個々の癌ができたと仮定すると、100個から10個を選別する多様性は $1.7 \times 10^{13}$ （17兆）通りという天文学的数字となる。蛋白質として発現される遺伝子レベルで考えてみてもである。地球上には60億人の人が生きているが、地球上の人口は癌の算出される多様性にくらべはるかに少ない数である。すなわち、日々の臨床の中で、同じような疾病をもった患者さん、同じような心をもった患者さんには、われわれは生涯の上で二度と出会わないことを意味しているのではないか。生命現象を司る基本的なメカニズムを解明するとともに、個々の患者さんの多様な疾病の理解と治療、そして心のケアにあたることが不可欠で当然なことであるが、個々の患者さんに最も適切と考えられる診療を行うことは、実は何とも難しいことなのである。

われわれは、医療人として確固たる人間性の基盤に立った上で、個々の患者さんに対して、共感できる柔軟な心を持ち続けなければならない。私は恩師からいろいろなことを学ばせていただいたが、信念をもった師である井口潔先生、柔軟な心をもった師である杉町圭蔵先生、生命現象の分子メカニズムに取り組んだ師である遠藤英也先生、そして、癌の多様性の解明に取り組んだ師である故藤井節郎先生、それぞれの恩師の方々の人間としての、また学問としての魅力も実に多彩である。

医学、医療において、生命現象という普遍的なものを理解することで、疾病のメカニズムとその制御へのアプローチが可能となる。疾病を制御できてこそ、病む患者さんの福音となる。確実な基礎があってこそ、無限の応用がある。

変わらないものと、変わるもの。例えてみると、真っ白な雪の中で、いつも変わらず緑の葉をつける松や杉と、春には色とりどりの花をつけ、秋には鮮やかな紅葉となる落葉樹。色で言えば、常磐色と紅葉色（もみじ色）。人生と学問にとってどちらも無くってはならない大事なものである。これから、もし自分が変わることができるとすれば、頑固さと柔かさを持ち合わせた医師であり、研究者でありたいと思っている。