

臨床医が研究をするということは

岐阜大学大学院 医学研究科 腫瘍外科 臨床教授

二村 学



1. 研究との出会い

私が学生の頃は、研究といえば生物学と病理学が医学研究の中心でした。基礎と臨床は完全に分かれていて、基礎研究者は臨床医学とはかなりかけ離れた生物学に近い研究が主流であったと記憶しています。一方臨床の講義においても「エビデンス」という言葉はなく、最新医学情報も容易には伝わらず、外科においては経験値による一部の特殊能力・技術を持っている教授あるいは部長先生が手術を行い、見えない術野を覗き見る（垣間見る？）ことで技術を盗んで勉強しろ、と言われていた頃でした。唯一の情報である著名なイラストレーターによって描かれた手術書を見ながら、何とか手術が上手くなって社会に貢献できるようになりたいと思っていたものです。自分の臨床経験を学会発表や論文発表する際、関係論文を何とか取り寄せて読んでみて、世界ではさまざまな研究が行われていることを知りました。そんな中、学位取得のため大学に帰学し研究を行うことになりました。当時の主任教授であられた佐治重豊先生が「これからは遺伝子の時代だ」とおっしゃっておられたことから、遺伝子に関する研究をすることになりました。とはいっても研究体制が確立していたわけでもなく、一足先に国内留学にて分子生物学を勉強してこられた先輩に指導を請いながら、わずかの機器で今では何てこともないPCRによる癌の遺伝子診断の研究を始めました。研究とはいっても最初は何

をやっているのかわかりません。とにかく当時の論文を読みあさり、どんなことが行われているかを知るのに必死でした。まず臨床に関係した癌のリンパ節微小転移の遺伝子診断に着手しました。手術標本から研究材料の収集を行うと同時に、明けても暮れてもRNAの抽出を行っていましたので今でもその技術はさび付いていないと思います（笑）。当初から自分は研究には向かない人間だと思っており、一刻も早く学位の仕事を終え臨床の現場に戻りたい、という強い気持ちが研究を加速できた要因でした。ところが意外にも、研究によって新しい結果が得られるようになり、何だか別の世界に踏み込んだ感じがしました。今思うとこれが、研究をすることの面白さ・重要性を感じた最初の時だったと思います。佐治前教授から、この研究をさらに深めてくるようにとのお言葉を頂き、中村祐輔先生（前 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター教授、シカゴ大学名誉教授、現がん研究会がんプレジジョン医療研究センター所長）の下で研究させていただく機会を頂きました。

2. 大学院生時代、中村研での経験

中村先生は当時世界で行われていたヒトゲノム計画を日本の代表として牽引しておられました。そして癌抑制遺伝子を中心に癌関連遺伝子の単離を数多く行っておられました。遺伝子探し、特にがん抑制遺伝子の発見は、当時、大海



写真1 中村祐輔先生と (AACR-JCA joint symposiumにて)

原の中から宝物を探し出すようなものでした。現在のような次世代シーケンサーではなく、ゲノムを断片化してサンガー法によってDNA配列を決定しており、朝から夜遅くまで得られたシーケンスの波とのにらめっこが続きました。日本全国から研究者が60人以上、癌関連遺伝子の発見を夢見て集まって来ていました。研究者は大変だ、との思いはずっとありましたが研究仲間はずいぶん士気が高くモチベーションは維持でき、遺伝子の理解においては不可欠の時期でした。当時何年もかけて解読されたヒトゲノムが次世代シーケンサーの開発によって、今ではわずか数時間で解読できる時代となりました。そればかりか癌を始めとして疾患の病態説明・予防・治療法決定のための Precision Medicine の時代へと向かっています。当時、明けても暮れてもシーケンスを行っていた頃「一体これが今後どう役立つのだろう？」と思っていた時期もありましたが、今まさに実臨床となりつつあります。研究というのは、今やっていることが必ずしもすぐには臨床に直結しないことが多々あることを知りました。しかし研究する際は、今やっていることが将来きっと臨床に役立つという夢を持ちながら行うことが大切だと思います。中村先生は当時から常日頃、「研究するのは、患者さんのために」とおっしゃっておられました。超一流の研究者であられる中村先生も、もともとは外科医だったとお聞きしていま

す。臨床医の気持ちを常に忘れずゲノムの研究に邁進され、Precision Medicine の礎を築られました。医学研究の基礎から臨床応用に至る過程・意義・重要性をこの壮大なプロジェクトに参加して改めて実感しました (写真1)。

ヒトゲノムセンター在籍時代はゲノムの研究に携わる一方、遺伝性乳癌の原因遺伝子 BRCA2 の機能解析を三木義男現東京医科歯科大教授、ならびに片桐豊雅現徳島大学教授のご指導で行っておりました。BRCA1/2 は遺伝子相同組み換えに関与することが判ってきておりましたが、BRCA2 結合蛋白質の同定と機能解析を通じて、新規機能である細胞分裂 (M) 期のチェックポイント機能を担っていることを発見しました。この研究に従事することで、生化学的分子生物学的な解析方法を習得することができ研究の幅が広がりました。

3. 留学時代、国立がんセンター時代

BRCA2 の研究をきっかけに、本研究結果をアメリカ癌学会 (AACR) で発表した後、幸いにもオハイオ州立大 Ming You 教授 (セントルイス・ワシントン大→現ウイスコンシン大) の研究室に留学する機会を頂き、マウスおよびヒト肺癌の原因遺伝子の単離と機能解析に従事しました。当時主流であったポジショナルクローニングによって見つかった候補遺伝子を順次スクリーニングし、その機能解析を加え癌抑制遺伝子の検証を行い、Pas1 という遺伝子がマウス肺癌の発癌過程において apoptosis によって腫瘍増殖抑制を来すことを発見しました。アメリカでは日本と違い、研究環境は厳しいものがありました。NIH グラントの取得ができるレベルが研究者としての独立を意味し、そのためにはボス自らも手を動かし研究室一丸となって成果を上げようとしていました。しかしながら皆が前を向いて結果を出そうという意欲 (ある意味ハングリー精神) を感じました。とはいっても仕事の On-off は必ずあり、忙しさの中にも心に余裕を持つことは忘れていな

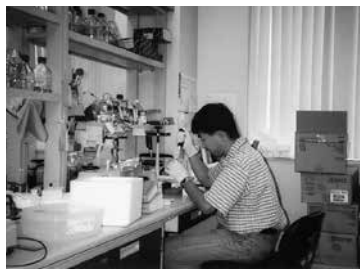


写真2 留学時代 実験中の筆者



写真3 Ming You 教授と

写真4 荒川博文先生（左から3人目）、
研究員の方々と学会アフター5

かったように思います。自分の研究室でできることは限られており、他施設・他部署との連携 (Collaboration) も盛んで、成果を出していくための柔軟性を感じました。異国の地で研究をするということは、その国の文化にも触れながら自分自身を見直す良い機会になり人間の幅を広げる、という意味からも機会があればぜひとも経験したいものです (写真2、3)。2年が過ぎた頃、国立がん研究センター勤務のお誘いを頂きました。ヒトゲノム解析センターで助教授をされていた荒川博文先生 (現 国立がん研究センター研究所腫瘍生物学分野長) の国立がんセンターご栄転に伴い、そのスタッフとして加わることになりました。一刻も早く臨床に戻ることを目標に研究を開始して5年が経過していました。

p53は最も有名ながん抑制遺伝子です。ほぼすべての癌で半数以上に体細胞変異がみられ、発癌に関与するドライバー遺伝子の筆頭です。p53はもともと転写因子として働き、放射線、紫外線、酸化ストレス等によってDNA障害が起こるとリン酸化され安定化し、種々の標的遺伝子を発現誘導させます。細胞生存が可能であれば細胞周期停止、DNA修復に働き、生存不能であればアポトーシス誘導、細胞分裂の制御によって癌化に進みそうな細胞の生存を許さないようになっています。そればかりではなく、免疫機能や血管新生抑制といった組織微小環境における働き、p53の発現制御、と多岐にわたって癌抑制作用を発揮しています。荒川先生はこの分野では世界のトップラ

ナーの一人であり、p53を介した発癌メカニズムの解析と臨床応用に向けた機能解析を行って来られました。当時注目されていた遺伝子発現アレイを用いた遺伝子スクリーニングの手技を用いて新規 p53標的遺伝子の網羅的スクリーニングを行いました。DNA障害による p53の発現によって何百という遺伝子が誘導されます。発現の程度、パターンをヒトゲノム計画等で蓄積された遺伝子データベースと比較しながらの絞り込み作業は大変でした。そのうちいくつかの候補遺伝子をピックアップし、直接の標的遺伝子であることの証明と機能解析を行いました。アポトーシスと一言にいても、p53に関連する遺伝子だけでもこれだけあるのかと思うほど見つかります。標的遺伝子の制御機構が似ているもの、そうでないもの、さまざまであることが判るにつれ、p53の奥深さ、ひいては癌抑制遺伝子に対する治療戦略の難しさを改めて実感しました。荒川先生は研究に対して、非常に厳しく真摯な態度で研究に臨まれていました。科学において真理を追究することは言葉で言うほど易しくありませんが、そのための努力は決して惜しまない、仮説を検証するにあたり納得のいくまで実験を繰り返す、そこまでしてデータを検証して研究を進めていく、その姿勢・考え方を改めて学ぶことができ、それが今に生きていていると思います。幸いにも現在でも国立がん研究センターとは共同研究を継続しています (写真4)。



写真5 吉田和弘教授と (ASCO 2016にて)

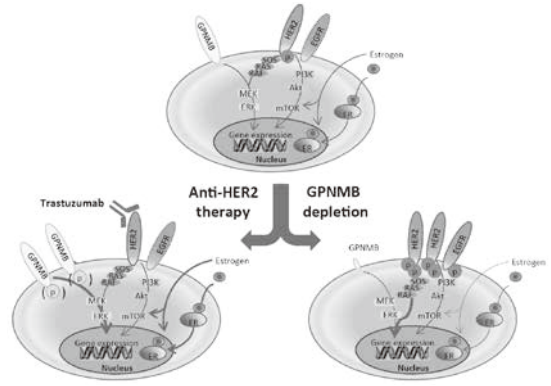


写真6 GPNMB 概念図 (J Cancer 2018)

4. 再び臨床の現場、 そして臨床に即した研究

国立がんセンターで基礎研究を行って7年近くになった頃、臨床という言葉がちらつくようになりました。外科医として臨床に携わっていた頃の思いもあり、今まで行ってきた研究を生かしながら臨床をする道はないかと思うようになりました。こんな時、母教室に広島大学から吉田和弘教授が赴任して来られました。吉田教授も広島大学時代、分子病理学の領域で数多くの業績を残された田原栄一先生の教室で癌遺伝子・分子生物学を学んでおられまして、私の研究の話を大変熱心に聞いて下さいました。今まで学んできた研究を母教室に還元していくことで臨床現場に戻ることを許可していただきました。久々に戻った臨床の現場は新鮮でしたが、浦島太郎の世界でした。吉田教授は臨床試験に対しても造詣が深く、臨床試験を通して新しい治療法を開発することを教室の柱に掲げておられました。消化器癌、乳癌どれをとっても国内、国外のさまざまな臨床試験・治験に参加しており、教室員の方々が一生懸命臨床研究を登録し実践している姿を見るにつけ基礎研究の長期従事者にとって最初は大変でした。新規分子標的薬も次から次へと臨床の現場に参上してきます。臨床医にとってはややもすると作用機序の

理解が十分できていないで薬を使っていることもあるかもしれません。そんな時、発癌機構、細胞内シグナル伝達、細胞死といった今まで自分が行ってきた基礎研究の経験は、分子標的薬の理解に随分と役に立っています。そこから出てくる、トランスレーショナルリサーチを行っていくことも今後は重要であり、吉田教授もその点も重要視しておられると感じました (写真5)。

癌治療にかかわる臨床医のだれもが遭遇する薬剤耐性は重要な問題で、耐性の克服は欠かせないことから薬剤耐性の研究を開始しました。私たちは膜受容体蛋白の1種とされるGPNMB (Glycoprotein non-metastatic B) が、HER2あるいはEGFRとクロストークを来していることを発見しました。特に乳癌ではHER2、大腸癌ではEGFRとの関連性が強く抗HER2療法や抗EGFR療法の耐性にはGPNMBの発現が強く関与していると考えられます。今後耐性克服に向けた分子標的薬のDouble blockageの可能性を示唆しているといえます (写真6)。またk-ras mutant大腸癌の場合、抗EGFR薬は無効とされますが、Bisphosphonate (ゾレドロン酸) 併用によってEGFR/ras/MAPK/mTOR経路の抑制が起こり、k-ras statusによらない抗EGFR薬の作用増強の可能性を示しました。これらをどう臨床に結び付けていくかが今後の課題です。

5. 分子標的そしてゲノムの時代へ、 次世代の研究のできる臨床医を育てる

現代の癌医療は分子標的薬全盛の時代といっても過言ではありません。ある種の癌において分子標的薬が認可されると、その適応拡大、さらには多臓器癌への適応と、目を見張る早さで臨床試験や治験が進行していきます。さらに、2015年アメリカ・オバマ大統領による Precision Medicine Initiative が発表され、癌ゲノム解析をはじめとした個別化治療 (Precision Medicine) が全世界で始まる布石となりました。日本においても例外でなく、それらに追随するようにゲノム中核病院が決定・公表され、近々遺伝子パネル検査が保険償還される見込みであり、これからの臨床医はさらに高度な知識と臨床力が要求されます。私たちもこれからの Precision Medicine への対応を急いでいるところですが、20年前ヒトゲノムの解析をしていた大学院生の頃の「一体これが今後どう役立つのだろう？」といった浅薄な思いは恥ずかしいかぎりです。研究を行うということは、一見臨床

とはかけ離れた別物のように考えがちですが、決してそうではありません。今の最新医療の理解を容易にし、また次世代の医療開発のための新たな発想の源になると思います。外科医といっても日本の多くの施設では、手術のみならずその後の治療を含めたトータルケアが要求されています。そういった時代の要求に応えられる臨床医となるには1年でも2年でも、ある一定期間、基礎研究に携わることは極めて重要と思います。自分の研究が、10年後あるいは20年後に評価される時代がきっと来るでしょう。私の場合、臨床の途中で研究という名のバスが来たためそのバスに乗りました。そのバスはいろいろな所に寄り道しながらまた元の場所に戻って来てくれました。そんな過程があって今の自分があると思っています。これを次世代の先生方と少しでも共有できる機会を持ち続け、少しでも自分の経験を伝えていけたらと思います。

最後に、これまでご指導いただきました多くの指導者の先生方には、この場をお借りしまして厚く御礼申し上げます。