

—信州大学でがんの研究を展開するにあたって、  
新たに思うこと—

平塚 佐千枝

平成最後の年に、信州大学医学部に初の女性の教授として教室を拝命しました。研究はリレーで言うと、先人からのバトンで、次の世代に引き継ぐものですが、私はこの分野の代表選手として、臨床と基礎の多くの先生の知見を取り入れて、走ってゴールしたいと思っています。目標はやはり“がんを治す”です。

まず医学研究の前に、生命科学研究について少し考えたいと思います。生命科学から人類を考える時に、ヒトは取捨選択された生存に必要なもので成り立っています。細胞レベルで言えば、ウイルスゲノムから細胞増殖に有利な遺伝子の組み込みがなされ、現在のヒトの細胞に進化してきました。そして体の構成のレベルが保たれるように、厳密に制御された遺伝子発現のもとに発生、増殖、分化が行われます。そしてある一定の寿命がつきると細胞は役割を終え、自ら積極的に、あるいは他の細胞に促されて消えていきます。

私たちの生命科学の研究は大きく2つに分けられると思います。まず1つは既に存在する生命体、ヒトでしたら個体を形づくる臓器や細胞の成り立ちを深く調べる学問です。病気になる原因探しまで含めると、その深さは際限がないように思われます。核酸や蛋白、あるいは未知の複合体の探索はもう殆ど解明できたと思うと、また新しい発見がなされます。正常と異常の境界線がどこにあって、この境界線をどのように捉えるとヒトに役立つか、つまりは病気をなおすことができるのかにつながる研究です。この中には先人の研究の知恵と知見が詰まっています。

もう1つは今ある生命体からの発見をもとにして、生物界に存在しないものを創りだす学問です。この研究は生命体そのものを変えてしまう恐れがあるので、大変慎重にならなくてはならない学問です。たとえば、ヒトは不老不死ではないのですが、この研究分野の挑戦により、ヒトの形を変えてしまったり、特定の遺伝子が増強された新しいヒトが、進化的に有利な形質となる可能性があるからです。いつまでも忘れない脳や、若々しさを保つ為に永続的に移植可能な新しい細胞の生み出しなど、もうすぐ手に届く希望と技術が、ヒト皆に平等にもたらされるのか、それが本当に幸せであるかも考える必要がある学問です。

私の研究するがんの分野について少し述べましょう。ご存知の通り、がんは高齢になると殆どのヒトに発生します。ヒトが長生きするに伴う避けられない現象と考えられています。これまでの研究から多くのがんは多段階発癌と考えられており、de novo 様式をとる発がん（強力な突然変異により、多段階の過程をとらずに癌を生じるもの）はまれであるとされています。ヒトの体を作っている細胞がエネルギーを作り出したり、増殖して生命維持が保たれているのは、細胞の進化過程で、制御可能なウイルス由来の遺伝子を取り入れたことによるものです。しかしながら

遺伝子に傷が入ったり、修飾がなされると制御不可能な状態が蓄積されて、やがてがん細胞が生じるとされています。がんが怖いのは、原発巣が留まらずに大きくなって行く事、他の臓器に転移して体中に広がってしまう事です。がんの分野における研究は、概念的に3つあると思っています。1つ目は“がんの発生を防ぐ”、2つ目は“発生したがんを治療する／もとに戻す”、3つ目は“がんの転移を防ぐ”です。1つ目のがんの発生を防ぐのは、現時点では大変難しいと考えられています。理由は多段階発癌のどの部分をいつから予防すればよいか不明な為です。動物の象では癌抑制遺伝子がタンデムに多くつながっていることにより、がんの発生が起きにくいと考えられているので、ヒトでも可能な方法があるかもしれません。しかし先に述べた様に、ある生物に存在しなかった遺伝子の調節を行うことは慎重な姿勢が必要です。2つ目は現在盛んに行われ、生命科学研究の分野からは、がんの特異的な分子標的薬、免疫療法開発があります。加えて希望が持てるのは、がん細胞のリセットを探る研究で、遺伝子の修飾状態の制御や、ゲノム編集による異常遺伝子の除去があります。私の目指しているのは、3つ目の転移の予防です。転移しやすい臓器というのは、がんの種類によって疫学的に分かっています。これ迄の研究で、マウスでは原発巣から転移しやすい臓器に、転移する前に転移に有利な場所(転移前土壌)が作られることを見いだしました。またヒトでもがんができた患者さんの転移のない組織に、マウスの研究に類似した転移前土壌が生じる可能性が出てきました。転移する可能性のある場所の予測や、この場所を消失させる方法をヒトで探る研究は、現時点では挑戦的ではありますが。しかしながら、現在はこの研究を後押しできる検出に対する技術の進歩や、患者さん本人の細胞から分化させた細胞を用いた転移前土壌の消失など、多方面から現実になりうる研究の進歩が存在します。加えて、ips細胞からの組織の構築が可能になると、転移前土壌をどのようにリセットして、転移リスクの少ない方向に戻して行けるかを探る研究も可能です。転移予防の研究は、原発のがん細胞そのものに重きをおいて、転移しやすいがん細胞の分子を標的にする研究が世界で開始されました。がん研究に生涯をうちこんでこられた先生が近年の学会で、今の研究者を鼓舞された言葉“がん発生と転移のメカニズムの解明は劇的に進んだが、時間のかかる難しい方向の研究は進んでいないことを省みてほしい”が耳に残ります。ヒトにおけるがんの転移前土壌改善による転移予防の研究は、私がスタートさせたばかりで、難しい部分も多いですがこれからの分野です。患者さんまで成果が一日も早く届くように研究するつもりです。

(信州大学医学部分子医化学教室教授)