

特集「腫瘍の生化学と分子生物学：最新の理解」

巻 頭 言

京都市立医科大学大学院医学研究科
分子生化学

奥 田 司



ことさら筆者がこの場で言上げするまでもなく巷間よく言われることであるが、現在のわが国の最大死因は「悪性新生物（がん）」であり、「人口の二人に一人が一生に一度は癌に罹り、おおよそ三人に一人が癌によって死亡する」状況となっている。かように「がん」は現代におけるわが国の国民病となっているのではあるが、この疾患はほぼヒトの歴史と同様に長い歴史を持つものと考えられている。真偽のほどは最近揺らいでいるようだが、約100万年前のケニアの直立原人の下顎骨の化石にパーキットリンパ腫または骨肉腫と思われる腫瘍が観察されたのが、形態的に把握された最も古い症例とされているが、その後、多種の腫瘍が実際のミイラで観察され、且つ古代ギリシアやエジプトの古文書には各種腫瘍の記述が認められている。スペインで出土した青銅器時代の頭蓋骨に多発性骨髄腫特有のpunched-out lesionを認める写真は、多くの血液学教科書に収載されている。

「がん」死亡は近年の高齢化とライフスタイルの変遷、くわえて環境因子の増多とともに増していると考えられがちであるが、いくつかのエジプトミイラの研究では、年齢調整したコホート比較では1900年ごろの英国での腫瘍罹患率と大差ないとする報告もあり、人類を長年に亘って苦しめてきた疾患であることがわかる。筆者にとって特に印象深いのは、1400年代に小骨盤内腫瘍で死亡したイタリアのある王国の王のサンプルを解析したところ、現代人と同じくK-RASのコドン12変異をもつ結腸癌であることが判明したとする報告である。おそらく我々は人類発生の黎明期から現代にいたる数百万年

の間、同じ分子メカニズムによる腫瘍によって命を落とし続けているのである。

1970年代の「がん遺伝子」の発見を嚆矢として、明確なかたちで遺伝子変異と腫瘍発生とのかかわりが明らかになり、その後の生化学的・分子生物学研究手法の発展は染色体分析を手がかりとする一連の研究や遺伝学的手法開発とも相俟って、がんを「遺伝子の病気」と位置づけるに至った。さらに2003年にヒトゲノムプロジェクトが完遂に至り、そして2005年には次世代シーケンサーの開発がなされた。体細胞における「遺伝子の病気」である「がん」の分子メカニズムは、こうした遺伝子レベルの基礎研究の発展によって、ようやく白日の下に晒されようとしている。

こうした時代背景の中、本特集では、さまざまな生化学的・分子生物学的観点からヒト腫瘍の発生機構・診断・予後推定そして新規治療開発等に取り組んでいる若手研究者の方々をお願いし、「腫瘍の生化学と分子生物学」と題して多角的に最新の理解についての解説記事をお願いした。

白血病など造血器腫瘍においては、多くの固形がんとは異なって、疾患特異的染色体転座が症例のほぼ半数に合併することが知られ、こうした染色体転座の切断点からクローニングされた遺伝子の解析を通じて分子メカニズムの探究がなされ、いくつかのものに対しては分子標的薬開発が成功裏に行なわれた経緯がある。こうした中、次世代シーケンシングによってゲノム変異を一網打尽にしうる状況が生じている。こうしたゲノム解析の導入がどのように病態の理解

を变革してゆくことになるのか、造血関連転写因子群の概説を含め、教室の吉田講師に解説をお願いした。

わが国は様々な経緯や背景があって、国際比較上、肝臓がん (hepatocellular carcinoma) の有病率が比較的多い国である。ウイルス感染に対する、近年の抗ウイルス療法の開発や、公衆衛生的手法による感染予防策が奏功し、ウイルス感染に関連する肝細胞がんは減少しつつあると聞く。しかしながら、食の欧米化にともなう非アルコール性脂肪肝炎 (NASH) にともなう肝細胞がんがあらたな脅威と位置づけられてきている。消化器内科学の榎村先生にはゲノム解析時代の観点から、肝臓がんのメカニズムについて概説をお願いした。

上述したようにヒトがんは複数のゲノム変異の蓄積によって発症する、いわゆる多段階発癌の様式を取る。しかしながら少数であるが、単一遺伝子変異で生じると考えられている癌腫も存在する。その典型例が小児における悪性ラブドイド腫瘍である。この腫瘍は全身のあらゆる臓器に初発しうることが知られ、ゲノム解析が行なわれた現時点においても単一の遺伝子、*SNF5* の変異のみで発症しているように見える。*SNF5* はクロマチンリモデリングに関わる分子であり、その研究によって発癌メカニズムの新たなパラダイムがもたらされる可能性が高い。この分野の研究状況について教室の榎原講師に解説をお願いした。

次世代シーケンサー解析によって多くの癌腫に共通して観察されたもののひとつは、エピジェネティクス制御関連遺伝子群の変異が腫瘍発症に深く関わるという事実であった。エピジェネティクスとはゲノム遺伝子の塩基配列ではなく、DNA の特定の残基やクロマチンの核となるヒストン蛋白の化学修飾のことを指し、このエピジェネティクス変化は遺伝子発現に大き

く影響する。上述の転写因子は、見方を変えるとエピジェネティクスを局所的に変化させる蛋白質と言い換えることができるし、転写因子の DNA との結合にはクロマチンの変換 (リモデリング) が必要となる。後者も広義にはエピゲノムに分類できる。医薬品化学の鈴木教授はこうしたエピジェネティクス変化を標的とする創薬研究を長年続けられており、その解説をお願いした。

腫瘍診療においては、臨床観察からのフィードバックによって、コンベンショナルな治療法は常に不断の改善がなされている。しかしながら領域によっては、その限界に近づいているように感じられ、基礎研究による治療方法のブレークスルーが求められている状況にある。こうしうたなか、遺伝子治療は約 30 年前に米国で、約 20 年前にはわが国でその導入が図られて以来、期待を担ってきた新規治療法である。しかしながら、がんに対しては限定的な効果しか認められず、また、ベクター種によっては予期せぬ副作用が出現したこともあって、なかなか応用されてこなかった治療方法であった。ところが最近になって、小児の難治性 B 細胞白血病に対し遺伝子改変キメラ受容体 T 細胞 (CAR-T 細胞) 治療が著効を示すなど、いくつかの難治性腫瘍への応用が注目を集めている状況にある。こうした遺伝子治療の動向について小児発達医学の柳生先生に解説記事をご執筆いただいた。

5 篇の解説記事はいずれもたいへんわかりやすく、また、それぞれの先生方のご専門であることから、最新の内容となっている。ご多忙の中、執筆を引き受けてくださった著者の先生方に感謝したい。本特集記事にぜひ目を通していただき、当該研究領域の活気を感じていただければ幸いである。