

## 特集 「がん研究・診療を巡る最新トピックス」

### 巻 頭 言

京都府立医科大学大学院医学研究科

分子生化学

奥 田 司



昨年から本年にかけて、がん研究・診療における象徴的な出来事がたてつづけにもたらされた。2018年のノーベル医学生理学賞がそれぞれPD-1やCTLA-4を介した免疫チェックポイントシステム解明とそれを応用したがんの免疫療法の開発に係った京都大学の本庶博士とMD Andersonがん研究所のAllison博士に授与され、また本年早々に、CAR-T細胞療法がわが国で正式承認を受ける見込みとなっていることが報道された。このようにがんに対する宿主要因を制御することが革新的な治療につながる事が明らかにされたわけであるが、その一方で、こうした免疫チェックポイント阻害薬の効果は、癌患者の一部にとどまることも明らかにされてきた。薬効を推定する方法の開発が望まれると共に、まだまだ、がん細胞側の病態解析と、それにもとづく新規治療開発が望まれるところである。

実際、近年のがんゲノム研究によって多くの分子標的薬の開発が加速され、たとえば肺の非小細胞がんの薬物治療においては、旧来の抗がん剤や上述の免疫チェックポイント阻害薬による治療法にくわえ、それぞれの患者ごとのがんゲノム情報に基づいてFGFR遺伝子変異、KRAS遺伝子変異、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、HER2遺伝子変異、RET融合遺伝子、あるいはBRAF遺伝子変異などを標的とする薬剤が使用可能になることによって、肺癌患者の予後に明らかな改善が見られている。このように「がん研究」の進歩は、最近になって、わかりやすく目に見える形で、がん臨床の現場に還元されつつある。

こうした背景を受けて、本特集ではがんの基礎研究・トランスレーショナル研究のなかからいくつかのトピックスについての解説記事を掲載した。前半に基礎研究解説を2篇、後半に臨床応用に向けた解説記事を2篇呼応させる構成とした。

「がん」は体細胞におけるゲノム遺伝子変異の蓄積によって生じる疾患であることから、次世代シーケンサーを用いるいわゆる「がんゲノム研究」によってその本体に肉薄できるものと期待されている。ここで明らかにされたことのひとつの重要な点は、ゲノム変異でもたらされるタンパクの機能異常には、遺伝子発現制御に関わる機構、いわゆる「エピジェネティクス」の不具合をもたらすもの一群が存在する、という新事実であった。教室の乗原講師には、こうした「ゲノム変異」や「エピジェネティクス」の異常のうち、「エンハンサー」機能に関わるものについて、最近報告されたT細胞性急性白血病（T-ALL）や自身が取り組んでいる悪性ラブドイド腫瘍（MRT）を例に挙げて、解説してもらった。この研究領域では、今後、クロマチンダイナミクスと基本転写マシナリーの関係性解明にくわえて、それぞれの転写（調節）因子群との関わりの解析によって、さらに多くの新事実が見出されることが期待される。

発がんの分子機構解明の嚆矢となったのは1970~80年代に行なわれた「がん遺伝子」の研究であったが、この研究領域は、同時に、細胞の増殖シグナルの解明に貢献した。同様に、1980年代~2000年にかけての染色体転座上の遺伝子解析からは、「細胞死」についての深い洞察が得

られた。ここでは線虫における先行研究から提唱されていた「プログラムされた細胞死：アポトーシス」からの回避ががん細胞に共通して観察される特徴のひとつである、という概念が打ち立てられたことが大きな成果のひとつであった。たくみにアポトーシスのシグナルから逃れることが、がんの発生や悪性度の獲得に深く関与していたのである。最近ではアポトーシス以外にも、比較的新しい概念である「オートファジー」や、これまでは結果としての細胞死と思われていた「ネクローシス」にも、それぞれ固有のシグナル伝達があり、また、がん形質の発現と深く関与していることが明らかにされてきている。こうした細胞死メカニズムのシグナルは、いずれも新たながん治療の分子標的となる可能性を持っていることになる。このような細胞死メカニズムの概要について、アポトーシスやオートファジー研究に直接携わった経歴を持つ、教室の吉田講師が解説記事を纏めてくれた。

消化器外科の小松先生と大辻教授には、これまで取り組まれてきた消化器がんにおけるゲノム解析研究の流れと、近年の、臨床応用へ向かう展開について、解説記事をお書きいただいた。消化器外科研究室では、次世代シーケンサーが開発されるはるか以前から、染色体FISH法や高密度オリゴアレイCGH解析などの先端技術を用いて、自験消化器がん症例のゲノム解析を積み重ねてこられている。ここではゲノムの増幅や欠失など、いわゆる「コピーナンバー異常(CNA/V)」データを手がかりにして数多くの消化器がん関連マーカー遺伝子を世界に先駆けて特定し、それらががん病態における意義についてつぎつぎに解明されてきた。最近ではこうしたマーカー遺伝子を血中遊離DNAのなかから検出する、いわゆる「リキッドバイオプシー」によるがん診断への応用へと展開されている。本論文では、DNAばかりではなくmiRNAも血漿中に検出され、がん症例の層別化に役立てるこ

と、さらに、将来的にはエキソソームなどのvehicleを利用した新規がん治療への応用についてもご自身のデータに基づいて議論されている。遺伝子パネル検査の承認をこの春に控え、「精密医療 (precision medicine)」まさに元年となる現在、この解説記事はたいへん時宜を得たものとなっている。

小児科学の宮地先生と細井教授には、希少疾患ではあるものの世界横断的に小児腫瘍領域での大きな課題のひとつである横紋筋肉種 (rhabdomyosarcoma) について、その発生メカニズムに関する研究が、どのように、その後の臨床の現場に貢献してきたか、と言う視点から解説記事をご執筆いただいた。この小児腫瘍には遺伝子再構成によって生じる疾患特徴的な融合遺伝子がいくつか存在することが知られている。この遺伝子変異のもつ生物学的意義や、臨床上の応用についての研究は世界の各研究室で盛んに行なわれており、本学の小児科も世界的な草分けのひとつであって、大きな貢献をされてきた。ただし、本論文では、こうした遺伝子変異を症例の層別化に用いることで、どのような臨床上のベネフィットが得られるか、というトランスレーショナルな議論を軸として、この予後不良の小児腫瘍に対する小児科医の取り組みをお纏めいただいた。くわえて本論文では、欧・米・アジアそして日本の基礎医学者・臨床医たちが互いに力を合わせてこの疾患の制圧に取り組んでいる雰囲気を感じとることができる。執筆者の両先生とも、世界を飛び回わり、情報交換をリアルタイムで行なって治療効果向上に取り組まれている状況がうかがえ、この点も本論文の読みどころのひとつとなっている。

以上のように、いずれもたいへん読み応えのある記事となっている。ご多忙のところ本特集記事の執筆をご快諾いただいた各先生方に深謝したい。本誌を手にする皆様には、ぜひ、熟読をお願いする。