

●レポート

REPORT

癌研究の新しい動き

癌研究にはさまざまな分野からのアプローチがなされているが、異なった取り組みをしている研究者が、分野を越えてチームを組むことによってさらに高い成果を得ることができるはずだ。

現在、滋賀医科大学では、井上寛一助教授を中心とした微生物学講座の研究グループと、杉原洋行助教授を中心とした病理学第一講座、伊藤靖助教授を中心とした病理学第二講座でそれぞれ取り組んできた最新の癌研究を、連携して行う方向で検討が進められている。それぞれの研究の概要と今後の展望についてレポートする。

研究の詳細は

ホームページをご覧ください。

微生物学講座

<http://www.shiga-med.ac.jp/hqmicro/>

病理学第一講座（開設準備中）

<http://www.shiga-med.ac.jp/syozoku/byouri1.html>

病理学第二講座

<http://www.shiga-med.ac.jp/hqpatho2/>



井上 寛一 助教授
（微生物学講座）



杉原 洋行 助教授
（病理学第一講座）



伊藤 靖 助教授
（病理学第二講座）

新しい癌抑制遺伝子を発見

癌は癌遺伝子の活性化と癌抑制遺伝子の不活性化が積み重なって、正常な細胞が悪性化、癌細胞に変化することによって起こる遺伝子の病気であることが明らかになってきたが、この考え方が確立されてくる過程で、腫瘍（癌）ウイルスの研究が中心的な役割を果たしてきた。

微生物学講座の井上寛一助教授を中心に進められている取り組みは、癌の発生に関わるウイルス癌遺伝子の機能を解析するとともに、ウイルス癌遺伝子産物が作用する場である宿主細胞側の癌化過程に関係する遺伝子や癌化抑制に関わる遺伝子突き止め、その機能をさまざまな手法を用いて明らかにしていくというもの。

井上助教授が発見した癌抑制遺伝子 *p53* は、ウイルス癌遺伝子 *v-src* による細胞癌化を抑制する活性を持つ遺伝子としてクローニングされたもの。現在、どのような機構で癌化を抑制するのか、また正常な細胞ではどのような機能を担っているのかを分子レベルで明らかにするため、分子生物学や細胞生物学、発生工学（ノックアウトマウスやトランスジェニックマウスの作製）の手法を用いた研究が進められている。

井上助教授は、「癌が良性から悪性に変化する過程で、*p53* 遺伝子発現がなくなることが、悪性化と関係しているのではないかと考えている。

一人ひとり異なる腫瘍の成り立ちを解析

また、ヒト癌細胞株にp53s遺伝子を導入すると、悪性化形質が抑制されることがわかってきていることから、将来は遺伝子治療への応用や癌診断の際のマーカーとして利用できるのではないかと期待する。

具体的な研究方法は、細胞数個レ

教授。 「形態は多くの遺伝子変化の結果として現れてくるため、形態の中にそれぞれの腫瘍に固有な変化の歴史が刻み込まれているはず」と杉原助

てきた膨大な腫瘍組織の形態情報を、ゲノムの変化と照らし合わせることで、将来は腫瘍の個性まで診断しようとしている。

癌はいかにして生じるか

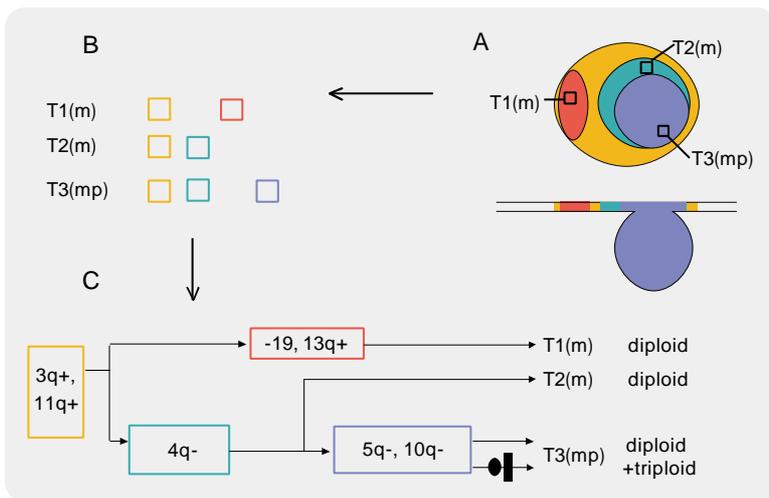


病理学第一講座の杉原洋行助教授らは、一つひとつの遺伝子ではなくゲノム（染色体の基本的な1組）の全体にわたって、染色体レベルのどんな変化が個々の腫瘍の発生や進展に関わっているかを明らかにする研究を進めている。

病理学第二講座の伊藤靖助教授は、もともと人の体に備わっている免疫機能を活かした腫瘍の免疫療法の開発に取り組んでいる。

免疫機能を活性化する治療法の開発

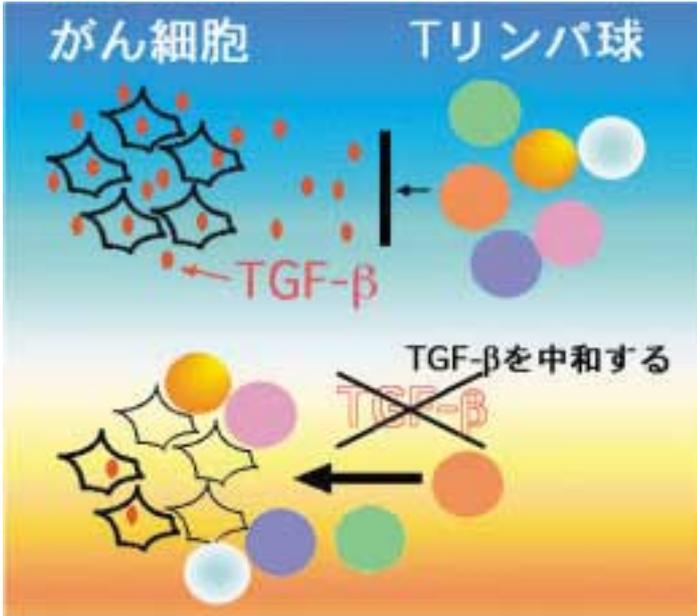
を時間軸のうえに並べて、腫瘍の経てきた「進化の歴史」を再構築する。その過程でわかってきたことは、同じ種類であっても腫瘍には一つひとつ個性があり、異なる成り立ちをしていくということ。ゲノムの全体から明らかにできるこの個性の情報を生かしていくと効果的な治療ができるはずだ。



Aの上は食道癌を粘膜表面から見たもの。下は粘膜に垂直な断面。の部分（mは表層部分mpは深部）から小さなサンプルを採取し、Bでそれぞれの染色体異常を網羅的に検索する。Cの数字は変化した実際の染色体部分の番号。+は増加、-は減少を示す。マイクロアレイを使えば、Bの部分をもっと細かく、遺伝子レベルで解析することができる。

白血球の一種であるTリンパ球は、自分の細胞ではない異物に反応したり、体内に侵入してきた微生物を取り除いて体を感染症から守る働きがある。腫瘍細胞は正常な体内にはない細胞なので、Tリンパ球にとつ

がん細胞はTGF- β を分泌して、Tリンパ球による攻撃を受けないようにしている。TGF- β を中和すると、Tリンパ球はがん細胞を攻撃できるようになる。



ては異物となるはずである。ところが、腫瘍細胞はTリンパ球から異物として見られないようにして、自らが成長するために有利な状況を作り出す数々の方法を持っている。その1つがTGF- β という蛋白質を分泌することで、この蛋白質はTリンパ球に作用して増殖を抑えたり、腫瘍細胞を攻撃する能力を抑制することがわかつている。

伊藤助教は腫瘍細胞が作るTGF- β を中和する蛋白質を作製して、これをマウスに投与したところ、腫瘍が縮小することを確認した。現在はこの蛋白質の投与方法や

新しい治療法の開発に向けて連携を強化

量、時期などを変えて、もつとも効率よくTリンパ球の働きを向上させる方法について研究が進められているが、実際の治療に活用できれば、手術が難しい癌にも適用できるようになるという。

杉原助教たちは実際の患者さんの腫瘍のゲノム変化の全体像を見て、その中から腫瘍の発生、進展過程で重要な遺伝子の存在する領域を絞り込む。その領域から井上助教たちが重要な遺伝子をクローニングし、ノックアウトマウス（見つけた遺伝子が働かないようにしたマウス）を使って一つひとつの遺伝子の機能を明らかにしていく。こうした癌発生に関するモデル動物を解析してゆく段階で、癌の免疫療法を開発する伊藤助教との共同研究が可能になる。

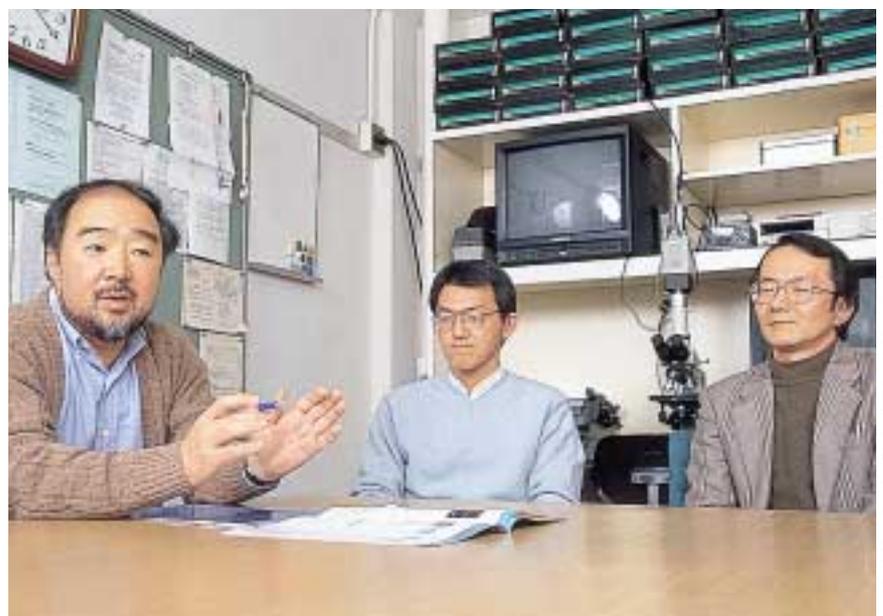
「現段階では

癌抑制遺伝子による治療の実用化には時間がかかるかもしれない。現実的には生体の持つ力を利用する免疫治療法が重要な鍵を握るだろう」と井上助教。

「現在の研究を進めていく中で、なるべく多くの癌に普遍的に使えるような方法が確立できれば、癌の多様性を乗り越える治療法となるはずだ」と伊藤助教。

杉原助教は、「今までのような型にはまった治療ではなく、これからは患者さん一人ひとりの腫瘍の特徴を明らかにして、その特性に応じた効果的な治療が行えるようになる。マイクロアレイを使った解析装置が導入されて一挙に数多くの遺伝子を解析できるようになると、その情報は治療法の選択にも役立つことができるだろう」と指摘する。

昨年、ゲノムプロジェクトでヒト



最新の癌研究に連携して取り組む方向で検討が進められている。

ゲノムの全体像が明らかになったが、それに伴ってこれまで行われてきた研究の方法と違ってきた。今後は新しい方法を取り入れ、臨床の医師も巻き込んでさまざまな分野の研究者が連携しながら、滋賀医科大学独自の新しい癌研究を展開していくことが期待されている。