

## 第4回／「つくるⅠ（キャリア形成Ⅰ）」（10月29日）報告 －「がん研究の最前線と医学研究者のキャリアパス」－

第4回目の10月29日は、国立がん研究センター研究所難治進行がん研究分野ユニット長 山口英樹氏（1996年化学科卒業）が「がん研究の最前線と医学研究者のキャリアパス」というテーマで講義を行いました。

以下に講義の概要を紹介します。



山口英樹講師

### 1 がんの基本と現在のがん研究

講義はがんという病気の説明からスタートしました。がんは、日本人の死亡原因の1位の病気であり3人に1人が亡くなり、2人に1人が罹患します。これは国民病といわれる花粉症の40%より高い確率となり、学生にとっても「他人事」ではない病気であると強調しました。さらに、寿命の伸びによりがんの死亡率は上昇し続けています。

がんはさまざまな原因により、正常細胞が遺伝子の変異を起こし、それが修復されないでがん細胞化し、異常な増殖を経てがんとなります。

## がんはどのようにしてできるのか？

### がんの主な原因

- 発がん物質(タバコ、食品、化学物質)
- 放射線、紫外線
- ウィルス(肝炎ウイルス、パピローマウイルス)、細菌(ピロリ菌)
- 肥満、運動不足、飲酒、腸内細菌、ホルモン、慢性炎症
- 遺伝



がんの治療法としては、外科治療(手術)、化学療法(抗がん剤治療)、放射線治療が3大治療法と呼ばれています。最近では免疫療法の研究が進み臨床試験が多く行われていることから、4番目の治療法となると考えられています。その他の代替療法(健康食品やサプリメント)、温熱療法などは科学的根拠が無く、研究段階に留まっています。

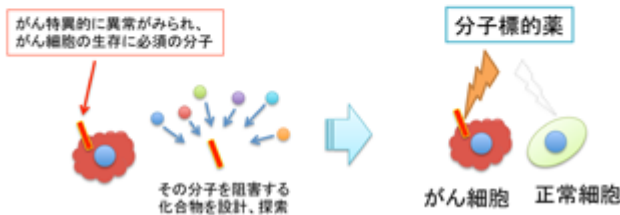
抗がん剤の起源は毒ガスであるマスタードガスです。誘導体のシンクロフォスファミドは現在最も良く使われている抗がん剤の1つです。がん細胞を殺す薬は、細胞増殖や分裂を阻害する機能を持っていますが、がん細胞だけでなく増殖の早い正常細胞(免疫細胞、腸管細胞、毛根細胞など)にも毒性を示すため、副作用が大きいという問題があります。

この問題を著しく改善するのが分子標的治療薬です。がん細胞だけに異常が見られる分子を狙い撃ちするため、正常細胞はダメージを受けないので副作用が少なく、現在世界で60種類以上の薬が承認されています。慢性骨髄性白血病の分子標的治療薬グリベックは、この病気の7年生存率を36%から86%に改善するという劇的な効果がありました。

分子標的治療薬の開発は正常細胞とがん細胞の違いを分子レベル(主にタンパク質)で調べる必要があります。そこで分子生物学や生化学などの基礎研究者の出番が増えてきています。

## 分子標的治療薬の登場

- ・ 分子標的抗がん剤: 現在世界で60種以上が承認されている
- ・ がん特異的に異常がみられる分子を阻害する化合物や抗体等
- ・ がん細胞に対する治療効果が高く、正常細胞はほとんどダメージを受けないため副作用が少ない
- ・ グリベックは慢性骨髄性白血病の7年生存率を36%から86%に改善



がん細胞が増えるメカニズムに関して研究が進んでいます。細胞の増殖因子が細胞表面にある受容体にくっつく増殖シグナルがでます。ほとんどの場合、タンパク質のリン酸化によって増殖シグナルがでますが、正常細胞では増殖にブレーキが働くのに対し、がんの場合ブレーキが利かずにずっと増殖するのです。この増殖因子や受容体、また増殖シグナルに関わる分子に対する薬が分子標的治療薬で、そのほとんどはリン酸化する酵素(キナーゼ)の阻害剤です。

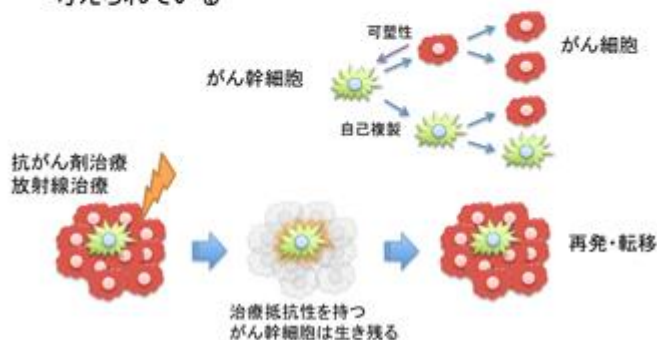
分子標的治療薬の問題点も指摘されました。標的分子を持つ患者にしか効かない、一般の抗がん剤と比べると少ないが副作用がある、治療抵抗性、薬剤耐性(数年以内にその薬が効かなくなる)などです。

治療抵抗性に関して現在世界中で研究が行われています。そのがんの特性として、がん幹細胞、腫瘍の不均一性、腫瘍微小環境の3つに関して解説が行われました。

がん幹細胞は治療抵抗性を持っていると考えられ、化学療法や放射線療法でも生き残り、がんの再発・転移につながると考えられています。そこでがん幹細胞を攻撃する薬を作り、抗がん剤と一緒に使えば、がんの根治が期待できるといわれています。

## がん幹細胞

- 自己複製能と多分化能を持つ未分化ながん細胞
- 放射線や抗がん剤に対する治療抵抗性を持つ
- がんの再発や転移において中心的な役割を持つと考えられている



がん細胞は均一な細胞だけでなく性質の異なる細胞の集団といえます。この腫瘍の不均一性が治療抵抗性となっています。分子標的薬剤が一部のがん細胞に効果があっても、他の感受性を持つがん細胞は生き残り再発・転移につながるのです。これに対応するには、1種類の薬だけでなく、それぞれのがん細胞を同時に攻撃する薬のコンビネーションを研究する必要があります。

## 腫瘍の不均一性

- がん組織は均一な細胞で構成されるのではなく、性質の異なる不均一な細胞の集団である(ゲノム異常、エピゲノム変化)
- 各集団が分子標的薬剤に対して異なる感受性を持つため、治療が困難となる
- もとの腫瘍と転移した腫瘍、同じ臓器の腫瘍を持つ患者間においても不均一性が存在する



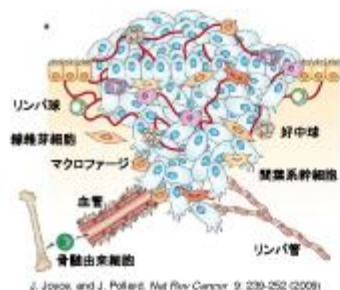
がん組織はがん細胞だけで構成されていると思われがちですが、実際にはがん細胞以外の様々な細胞も含まれています(腫瘍微小環境)。たとえば、本来はがんを攻撃する役割を持つマクロファージも、がんは教育(手なずける)しがん細胞を助ける腫瘍随伴マクロファージに変えてしまい、治療抵抗性

を獲得すると考えられています。がんの増殖のために新たに血管を作り栄養補給することも知られています(血管新生)。

がん細胞だけを攻撃するのではなく、周りの細胞も攻撃する薬の研究が進んでいます。血管新生阻害剤(アバスタチンなど)も実用化されています。

## 腫瘍微小環境

- がん組織はがん細胞だけでなく、線維芽細胞、免疫細胞、血管内皮細胞、線維組織などからなる
- がんの増殖、浸潤転移、がん幹細胞維持、治療抵抗性などを促進する
- 治療標的となる(血管新生阻害剤アバスタチンなど)



14

## 2 私の医学研究者としてのキャリアパスとこれまでの研究 について

講義は、山口講師の実体験に基づいた医学研究者のキャリアパスの話に移りました。科学者になることを夢見て工学部化学科に進学し、生化学研究室で実験と研究にはまっています。大学院修士のときに外研で協和発酵東京研究所において動脈硬化の研究をおこない、医学研究者を志します。

その後、東京大学医科学研究所でがん浸潤・転移の研究を始めます。

博士号取得の後、医学研究者へのキャリアパスをエピソードを交えて紹介されました。

## 医学研究者へのキャリアパス: 夢から現実へ

- 日本学術振興会特別研究員(東京大学医科学研究所)
- 東京大学医科学研究所癌形質分野 助手
- アメリカ アルバートアインシュタイン医科大学 博士研究員
- 東京薬科大学生命科学部 講師
- 日本科学技術振興機構 さきがけ兼任研究員
- 国立がんセンター研究所 室長  
(国立がん研究センター研究所 ユニット長)



アカデミック研究者のキャリアパス



17

そして研究者になるために必要なもの(能力)についても講師自身の体験から解説されました。

## 研究者になるために必要なもの

あくまでも私見です!

- ◇ 博士号=研究者の免許
- 精神力(根性、粘り強さ)、体力
- 論理的思考
- 創造力、発想力
- 語学力(英語と日本語)
- コミュニケーション能力
- プレゼンテーション能力
- 教育能力、事務能力、人脈
- マネジメント能力(中小企業の社長と同じ資金集め、経理、人事、雑務)



「研究者は社会不適合者」はもう古い!  
基本的には会社に勤めている人たちと同じような能力が必要!

18

山口講師の現在の研究についても解説されました。

90%のがん患者は転移により命を落とすといわれています。がんの転移は複雑で多岐にわたる細胞現象の総和であるため、がん発生機構に比べ基礎研究が遅れており、がん転移を狙った分指標的薬剤はまだありません。しかし近年、分子生物学や生体イメージング技術の進歩により、転移のメカニズムが明らかになってきています。



## がんの浸潤と転移



ヒト乳癌の遠転移

Molecular Biology of the Cell, 5th ed



がん転移の治療は非常に困難であり、約90%のがん患者が転移により命を落とすと言われている

10

がん浸潤・転移の最初のステップは、基底膜などの周りの組織を壊し(細胞外基質分解)動き出す(細胞運動)から始まります。

## がん浸潤・転移のプロセス

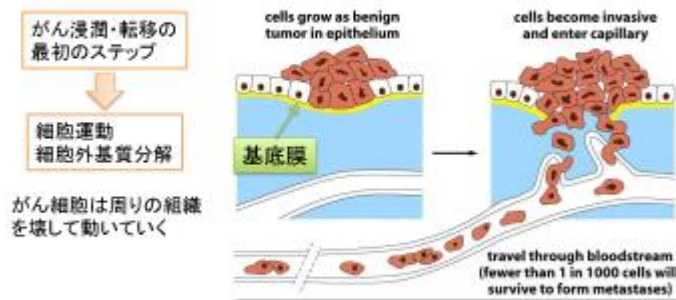
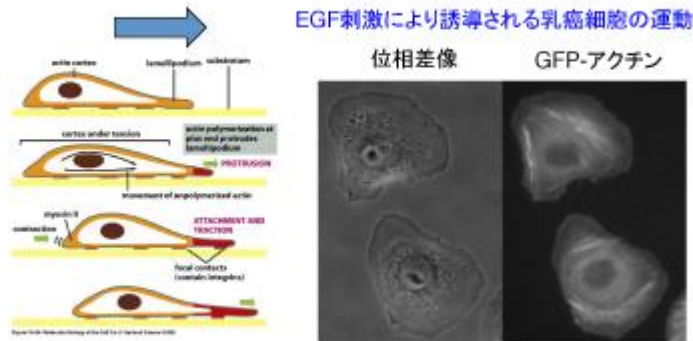


Figure 20-17 Molecular Biology of the Cell (© Garland Science 2008)

21

がん細胞は正常細胞より早く無秩序に動き、その細胞運動はアクチンというタンパク質の重合を駆動力とする細胞膜の突出によって起こります。山口講師はそのメカニズムの研究を続けてきました。

## 細胞運動のプロセス

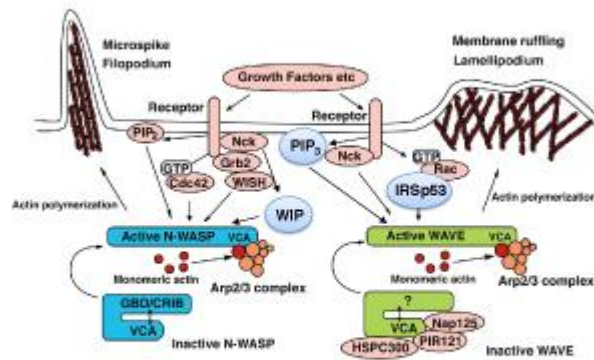


細胞運動は細胞膜直下でのアクチン重合を駆動力とする細胞膜の突出により起こる

23

増殖シグナルの発生時に運動シグナルもでていて、山口講師はその分子機構を発見しました。この発見が新しい分子標的薬剤の開発につながる事が期待されています。

## WASPファミリータンパク質によるアクチン細胞骨格制御



Okawa T, Yamaguchi H, et al. *Nature Cell Biol* 6: 420-426 (2004)  
 Marlinz-Guiles, M, et al. *Nature Cell Biol* 3: 484-491 (2001)  
 Miki H, Yamaguchi H, et al. *Nature* 408: 732-735 (2000)  
 Yamaguchi H et al. *PNAS* 97: 12631-12636 (2000)

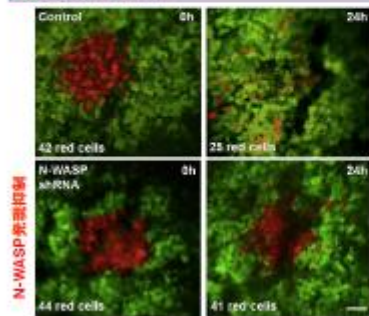
24

さらに浸潤突起形成の分子機構の解明、N-WASP の発現抑制による乳がんの浸潤・血管内侵入・転移の抑制などの研究成果も紹介されました。



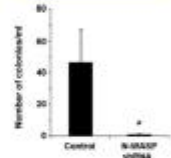
## N-WASPの発現抑制による乳がんの浸潤、血管内侵入、転移の抑制

Dendra2を発現する乳がんの生体内イメージング  
 Dendra2を発現するがん細胞  
 光変換したがん細胞

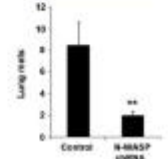


N-WASP発現抑制により腫瘍細胞が留まる  
 Gilgorijevic et al., J Cell Sci (2012)

血中のがん細胞数



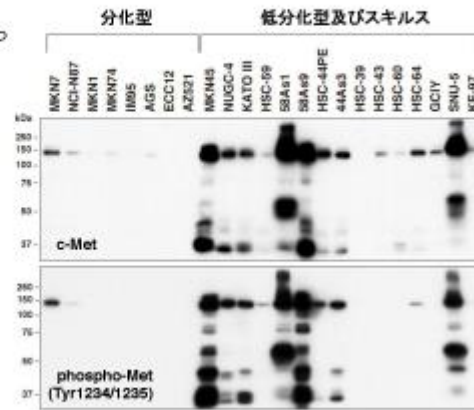
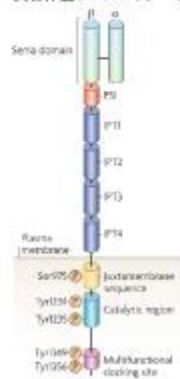
肺転移巣の数



また、悪性度が高く(5年生存率 10?20%)、若年、女性患者の多いスキルス胃がんの研究も進んでいます。山口講師はスキルス胃がん に Met という分子が多く発現していることを発見し、Met 阻害剤でマウスのスキルス胃がん細胞の腹膜播種を抑制できるという実験結果も示されました。

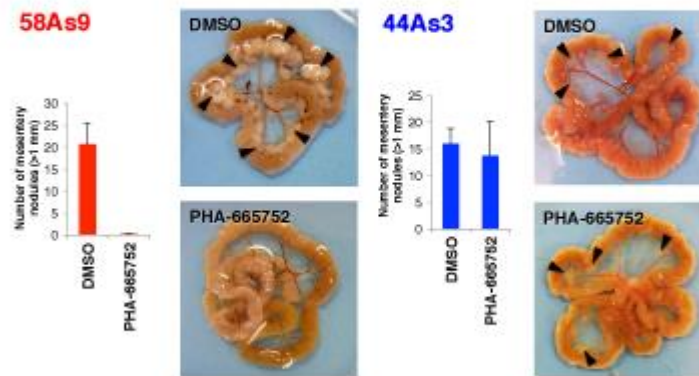
## 胃癌細胞株におけるMetの発現とリン酸化

c-Met:  
 ・ 肝細胞増殖因子(HGF)受容体  
 ・ 受容体型チロシンキナーゼの1つ



Yamaguchi et al. Cancer Sci 105: 528-536 (2014)

## Met阻害剤は58As9スキルス胃癌細胞の 腹膜播種を抑制する



32

### 3 学生の皆さんに望むこと

講義の最後は、山口講師の体験に基づいた学生への提言が語られました。

若いときの海外体験(留学)や、幅広い年代(10?20歳上)の人と直接会って話をするコミュニケーション力の重要性などについて強調されました。

## 大学生時代にして欲しいこと ～社会人として活躍するために～

- ❖ グローバルな視点・能力を身につける (英語、海外旅行、**留学**)
- ❖ 幅広い知識を得る (新聞、本を読む、人に会う)
- ❖ スポーツをして体を鍛える
- ❖ 一生の友達をつくる
- ❖ コミュニケーション力を高める  
(LINEやFace Bookだけでは無く実際に会う、特に10歳、20歳上の先輩や先生と)



- 体験・経験に投資する 百聞は一見に如かず!
- 10年後、20年後に自分がどうなっていたいのか?
  - ・ そのために今何をすべきか?
  - ・ 自ら積極的に行動する
  - ・ 言い訳をしないで、解決策を考え努力しよう!

33

[広報委員:西島 隆(1976 電々卒)記]