



|              |   |
|--------------|---|
| Title        | がん・白血病研究のとびら  |
| Author(s)    | 岡本, 尚   |
| Citation     | 癌と人. 2008, 35, p. 37-41   |
| Version Type | VoR   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/23523">https://hdl.handle.net/11094/23523</a> |
| rights       |   |
| Note         |   |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## がん・白血病研究のとびら

岡 本 尚\*

私が「がん・白血病研究」の扉を開けたのは何時のことだったろうか。少々長くなってしまいが、思いつくままに書き記してみたいと思う。

私は1977年に慶應義塾大学の医学部を卒業し、内科の大学院に入学した。一年目から大学病院で白血病や悪性リンパ腫の患者さんを多数受け持った。夏休み体制で医者の方が減った時には、他科併診を含めて10名近くの症例をネーベンとして担当した。その患者さん達は例外なくすでに末期の状態にあり、毎日のように誰かが敗血症を起こすか、血小板減少による下血やショックあるいはしばしばDICを起こし、常に数名が心電図モニターの下に管理下にあった。ステルベンなどはほぼ毎週のようにあった。病棟はまさに敗軍の陣内の様相を呈していた。やむを得ず病理解剖に至った場合は必ず最期までご一緒させて頂いた。患者さんに対する責任を感じると共に「敗戦」の理由を知りたかったからである。病理解剖に立ち会うことは、レントゲン写真で見ていた病変を肉眼で確認することであり、それ以外にも多くのことを学ぶことができた。私の受け持ち患者さんの剖検率は実に90%に達していた。何故患者の生命を奪われなければならなかったか、ということをその都度理解することができ、生と死と間にある一線を画すものもおぼろげに見えてきた。しかし、このような瀬戸際に居ても私の心はある種の諦観に支配され、闇の中でもがいていた。その中で細々とした「医学」の灯だけが私の行き先を照らしてくれていた。「がん・白血病研究」の扉を開けるきっかけは、まだほとんど無かった。

お決まりのようになっていた出張病院での勤めを終え、内科の助手を継続し、ポリクリ係をしていた頃、米国留学から帰国されていた先輩のH先生から一緒に研究をしてみないか、と電

話をいただいた。教授の許しを得て、H先生の研究に参加した。この時から私の研究者人生が本格的に始まった。H先生の研究所の建物は、白金の閑静な住宅街の中にひっそりと佇んでおり、周囲は木々の緑にあふれた楽園のようなどころであった。この中で分子生物学の実験手技を文字通り1から学んだ。H先生の口癖は「実験はプロトコールこそが大切だ。」というものであった。H先生の机の中には、実験のプロトコール、思いついて行った実験のデータが、項目ごとに常にきれいに整理されていた。私は、実験の仕方から、研究者としての気持ちの持ち方、などに至るまで、手をとるようにして教えて頂いた。この期間はほんの半年ばかりであったが、後々までも大きな影響があった。実験の折々にH先生から教わった数々の教訓や逸話は、片時も忘れたことがない。私は常に先輩より早く大学に来て、夜は遅くまで大学院生と一緒に研究を楽しんだ。

H先生と一緒に研究させて頂いたのはほんのわずかの期間であったが、数年以上ご一緒させて頂いたような気がしている。その後、1983年の夏から3年間、米国国立癌研究所(NCI)に留学する機会を得た。研究所では「岡本さんの留学のために水盃だ」というわけで、周辺の教室の若手も含めて10名ほどが集まって近くの若者向けのレストランで歓送会を催してくれた。この当時の仲間は今でも良き友人である。私は当時すでに結婚をしていたが、一緒に居た時間は睡眠時間も含めて研究室仲間の方がずっと長かった。

米国の留学先にはまずは単身で乗り込んだ。初めての子供がまさに生まれようとしていたため、妻の身の安全を考えての措置であった。アパートが決まるまで、研究所の近くのモーテ

ルにしばらく滞在した。そこでは地下室に洗濯機が数台置いてあり、宿泊者が洗濯をするのであるが、この洗濯室で同じ研究室に大阪大学から留学してきたT先生と出会った。日本人はもうひとり、東北大学からI先生がすでに1年前から同じ研究室に留学していた。私達三人はいつも一緒に行動した。研究の空き時間には毎日のように研究所内のどこかで開かれているセミナーに積極的に参加した。そうこうしているうちに、改めてがんというのが科学の認識に引っかかるらしい、ということを知った。時はすでに「がん遺伝子」と「がん抑制遺伝子」研究の発見に始まった黎明期からさらに2歩も3歩も進んでいた。同時に、これらのがん遺伝子が正常の細胞でどのような機能をしているかという研究が始まった頃でもあった。私は、主にレトロウイルスの研究に従事した。これは、大学院時代から自ら課した研究テーマであった。しかし、コールドスプリングハーバー研究所での会議で、日本から同じNIHに留学していたI博士よりひとつの大きな概念を学んだ。それは、それまで見つかったがん遺伝子を整理すると、細胞増殖因子から、レセプター、シグナル伝達分子、さらに転写因子にまで至り、ひとつの壮大な細胞増殖のための絵が描ける、ということであった。この時には、まさに「目からうろこが落ちる」というほどの興奮があった。大学生時代そして内科医時代に感じていた「がん」に対する諦観が、別の形に変わろうとしていた。

私はそれまで「がん」というものは、確立された緻密な生体システムがランダムに壊れる過程で起こる中からきわめてまれな頻度で立ち現れるもの、と考えていた。その壊れ方にも何らかのルールがあり、「がんが起こるためには合理的な理由があり、科学の方法論で実験的に証明できる」という考え方にゆっくりと変化していった。前者の考え方の中から、やがて、がんの多段階発がんモデルが機械故障の解析で使われてきたワイブル分布という数理統計学的な確率密度関数で記載できる、という考えが生まれた。この考えは後に、外来性の危険因子の影

響の少ない成人T細胞性白血病(ATL)の多段階発がんモデルへとつながっていった。もとはといえば、ATLの発見者である高月清先生がNCIでのセミナーで成人T細胞性白血病のことを話された時に発症年齢分布曲線を見せて下さったことにはじまる。

しかし、3年間の米国留学時代はもっぱらレトロウイルスの増殖機構分子生物学的研究に没頭した。留学の終わり頃にHIV感染細胞の核内の蛋白成分がHIVの転写を活性化することを無細胞転写系で運良く証明でき、Cellに投稿したら、いきなりアクセプトの返事と共にグラ刷りが送られてきた。この論文が私のこれまでの論文の中で最も速やかにアクセプトされたものである。しかし、それ以来私は臨床に帰ることができなくなってしまった。というのは、臨床に帰ることは、このような研究を通してできた国内国外の数多くの友人やライバルを裏切ることになる、という妙に律儀な観念をもったからであった。

3年間の米国留学を経て、1986年に東京築地の国立がんセンター研究所に研究員として属した。国立がんセンター時代の私の研究の主な関心は、米国留学時代に培ったエイズウイルスの増殖機構であり、特に転写制御機構であった。その後、エイズ研究は国立感染症研究所(この頃はまだ、国立予防衛生研究所、と呼ばれた)が主に行うことになり、そこで、私はエイズウイルスの転写研究からがん研究につながるような研究テーマを模索した。エイズウイルスの転写には宿主細胞の持つNF- $\kappa$ Bと呼ばれる転写因子が実に重要な役割をしているのであるが、NF- $\kappa$ Bのサブユニットのひとつであるp65蛋白の遺伝子はRelAと呼ばれ、がん遺伝子c-Relと同じファミリーに属している。

まず、私はNF- $\kappa$ B蛋白をヒトのリンパ球の大量培養から精製して実験に供した。この蛋白を使った実験結果より、NF- $\kappa$ Bが標的となるDNA配列と結合する時に、NF- $\kappa$ B蛋白上のシステイン残基の酸化還元状態がそのDNA結合活性に大きく影響する、ということを見つ

けた。丁度、私たちの研究室の上の階で LAK (lymphokine-activated killer) および TIL (tumor-infiltrating lymphocyte) 治療を研究している S 先生が、ある時、投与する予定の患者さんが高熱を発していて使えなくなったリンパ球が大量にある、捨てるのもったいないのでできれば何かに使ってほしい、という申し出をしてくれたことがこの研究を始めるきっかけとなった。私はリンパ球をもらい、米国中に同じ教室に留学していた T 先生に教わった各種のカラムを使った蛋白分画を行った。

しかし、この時に京都大学の Y 先生と出会わなかったら、その後の NF- $\kappa$ B の研究は無かったであろうと思われる。ある班会議で、初めて Y 先生と出会ったのにも関わらず何故かすぐに意気投合し、目黒の蕎麦屋で長い時間話をした。Y 先生は成人 T 細胞性白血病 (ATL) 細胞の産生する因子で IL-2 レセプター  $\alpha$  鎖を誘導する作用を持つ物質を追求していったら、ADF (ATL-derived factor) という蛋白に行き着いた。その生化学的作用を調べたところ、酸化された蛋白分子を還元する酵素活性であった、ということを見つけていた。最初はサイトカインのようなものを探し、結局は酵素活性にたどり着いたわけであるが、その解釈に悩んでいた。私は Y 先生からこの ADF を頂き、リンパ球より部分精製した NF- $\kappa$ B の DNA 結合能に変化を及ぼすかをテストした。その結果は、研究者ものならだれしもが興奮するところとなった。NF- $\kappa$ B を化学的に酸化すると DNA 結合活性が奪われ、逆に H ドナーである NADPH 存在下に ADF で還元すると直ちに DNA 結合能が可逆的に回復する、という結果であった。すなわち、NF- $\kappa$ B の DNA 結合能は酸化還元 (「レドックス: reduction+oxidation=redox」) 調節を受けている、ということを見つけた。私はさらに追求し、このようなシステインは特別なシステインであり、それは周辺のアミノ酸が正に荷電し、かつ多くのアミノ酸が疎水性アミノ酸であるべきであると考えた。その理由は、システイン残基の持つ SH-基が H を容易に受け渡しやす

いように S-イオンが安定するために近くに + チャージのアミノ酸残基があり、しかもこのようなイオン相互作用が強く起こるためにある程度の疎水環境が必要だからと考えたからである。このようなシステインは NF- $\kappa$ B 分子の上にひとつしか無かった。このようにして、初めて転写因子の DNA 結合能がレドックス制御を受ける、という新しい概念が証明された。

しかし、この論文はアクセプトされるまでに相当な困難を要した。新しい概念が研究者に理解されるまでには時間と労力が必要とされるゆえんである。始めの論文が掲載されると、その後の論文は拍車がかかったように受け入れられるようになり、多くの国際学会に誘われるようにもなった。このようにして私はますます NF- $\kappa$ B の研究にのめり込むようになった。今から 15 年前となるこの頃、名古屋市立大学で新しい教室を作ってみないか、という話を頂戴した。当時国立がんセンターの総長をされていた S 先生の強いお薦めもあり、厳しい教授選考があることはわかっていたが応募書類を提出した。その結果、運良く名古屋市立大学に採用して頂き、まだリノリウムの床しかない新設の研究室の中でひとり構想を練っている時に、とにかく全く新しいことをやろう、と決心した。着任後、一人また一人と臨床から若い医師が研究に参加してくれた。集まってくれた若い同僚達と日夜議論を交わし、次々と新しい研究プロジェクトにチャレンジした。多くの出会いがあったが、中国からの最初の留学生で笹川財団の招きで私の教室に大学院生として参加してくれた Y 博士との出会いは大きかった。フィリピンからも M さんが参加し、フランス人の S 博士や米国人の T さんも加わり、常に英語が飛び交う国際的な雰囲気漂う研究室となった。

しかし、私たちは、何をするかというよりも、地道にまず何ができるかという観点から研究を始めた。これは、研究費を獲得するためには何よりも論文実績がなければ始まらないからであった。その結果、競争の激しいエイズウイルスの転写制御機構を追及する傍ら、NF- $\kappa$ B の

レドックス制御を前提として薬剤によるその制御機構を研究した。後者のテーマで最初にチャレンジしたのは、抗リウマチ薬である金製剤の作用機構であった。金製剤は古くから抗リウマチ薬として知られているにもかかわらず、そのメカニズムは未知であった。さらに、関節リウマチで誘導されるサイトカインや細胞接着因子のプロモーターにはほとんどの場合に NF- $\kappa$ B 結合部位が見つかった。このようなことは当時まだ誰も気付いていなかった。リウマチに効く金製剤はもしかしたら NF- $\kappa$ B の DNA への結合を抑えているのではないかと疑ったのである。この研究の着想は、当初は私の空想から生まれた。まず、NF- $\kappa$ B の還元型システイン残基が DNA と結合する時に、果たして SH- が裸で DNA と結合するだろうか、と疑問に思った。他のグループの論文を注意深く読むと、NF- $\kappa$ B が DNA と結合しやすくするために亜鉛イオンを加えているものがあつた。自分で試みてもその通りであつた。この時、高校生の時に学んだイオン化傾向ということがふと脳裏に浮かんた。もしも、NF- $\kappa$ B のシステインの SH- が Zn イオンを配位していたら、金製剤に含まれる一価の Au イオンは直ちに Au 金属となって Zn はイオンとなるだろう。そして、システインの SH- は電子を失って S ラジカルとなり直ちに近くのシステインと -S-S- 結合を作つて、このような NF- $\kappa$ B はすぐに DNA 結合活性を失ってしまうだろう、と考えた。

実験を行ってみると、その通りの結果になった。ただちに、生きた培養細胞を使って、同様の実験を行った。生きた細胞でも同様の結果となり、金製剤を投与した細胞では NF- $\kappa$ B を活性化させても炎症性サイトカインの産生が抑制された。しかも、重要なことに、金製剤を投与された細胞の内部に金属となった金の微粒子が蓄積されていることを電子顕微鏡で証明することができた。この電子顕微鏡での観察には名古屋市立大学の解剖学の S 教授と M 助教授および K 助手が手伝ってくれた。このように名古屋での研究環境は大変恵まれていた。これらの結

果を招待されていた米国の学会で発表したところ大きな反響があり、私の講演が終わってから、わざわざ私のところにやってきて、「貴方の結果は、細胞の中での活性酸素の産生場所を同定することができる、ということの意味している。このことを次回のグラント申請の際に使っても良いか」と了解を取る研究者も現れた。こうして、しばらく私は転写因子のレドックス制御の専門家というニッチを与えられた。NF- $\kappa$ B が細胞接着分子の発現を制御することから、泌尿器科から学位取得の研究をするために参加した T 博士が、みごとにがん細胞の血行性転移モデルを使って NF- $\kappa$ B 阻害剤が転移の予防に有効であることを証明した。これが、名古屋に来て初めての Cancer Research 論文となった。この時も、論文投稿からアクセプトの通知が来るまでの期間は極めて短かつた。その後、T 博士は金製剤を使っても同じ効果が得られることを証明した。

しかし、科学雑誌で新しいできごとの特集号で原稿の依頼があると、同じことを書いて同じ図を載せることが 2、3 度重なつた。私はすぐに自己嫌悪を感じた。そこで、私はレドックス制御からの卒業、を志すようになった。次に狙いを定めたのは、NF- $\kappa$ B と蛋白間相互作用する蛋白因子の網羅的同定を行うことであつた。しかし、どのような研究方法でアプローチすべきか考えあぐねていた。丁度そのころ、米国留学前にお世話になつた H 先輩のところで一緒に研究をしていた K 博士が、見学を兼ねて私の新しい教室に遊びに来ていた。この時、彼から酵母の系を利用すれば人細胞の転写因子と相互作用する蛋白が遺伝子レベルで同定できることを学んだ。早速、一緒に科研費の申請をしたところ、運良く申請がほぼ額面通り通つた。それまで自分自身で酵母の分子生物学に手を染めることはなかつたが、中国からの留学生 Y 博士、米国留学中に手紙を書ってくれたことがきっかけで私の教室の助教授になつた T 博士、および薬学部の卒研究生で現在私の教室の助教になっている A さんらとともに早速システムの立ち上げか

ら開始した。

そもそも、私が NF- $\kappa$ B と蛋白間相互作用する蛋白因子の網羅的同定を行うに到った理由は、細胞の中である蛋白分子が作用を及ぼす時に、必ずまず生体高分子間で特異的な相手を見つけこれと結合するということが起こらなければならない、と考えたからである。何らかの酵素反応などの生化学的作用が起こるにせよ、まずその前提となるのが高分子間の厳密で精妙な相互作用であるだろう、と思ったのである。私の学んだ大学の初代微生物学教授であった志賀潔先生はドイツの Paul Ehrlich 先生のところに留学されたが、志賀先生ご自身のお書きになった教科書の中に“*corpora non agunt, nisi fixata* (結合なければ作用なし)”という Ehrlich 先生のことばが引用されている。最近になって、蛋白を始めとする生体高分子の立体構造解析が国家規模で進められるようになったが、私達の教室

では、この成果を取り込んで自分たちの研究に供するために計算化学を用いた蛋白質複合体の立体構造解析と、その帰着するところのひとつとしてこれらの相互作用を阻止する小分子化合物、すなわち阻害剤、の分子設計や *in silico* スクリーニングを始めた。今後は、NF- $\kappa$ B の活性化が細胞の癌化と密接に関わっていることに着目して、その活性化を阻止することによる新しいがん治療の開発を目指して研究を進めたいと考えている。

今回、財団法人大阪癌研究会に申請し、運良く選んで頂いた研究テーマは、このような私の研究遍歴の末に到達したものであり、私はいつの間にか「癌研究の扉」を開けてしまったようである。

---

\*名古屋市立大学大学院医学研究科細胞分子生物学  
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者