



Title	一基礎医学研究者の研究暦
Author(s)	伊藤, 浩史
Citation	癌と人. 2000, 27, p. 40-42
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23825">https://hdl.handle.net/11094/23825</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

## 一 基礎医学研究者の研究歴

伊 藤 浩 史\*

はじめに

基礎医学に進む医学部卒業者が非常に少ない中、私は大学卒業後一貫して研究に勤しんでいる貴重な存在です。思いおこせば、大学一年生の時、担当教官とのコンパの席で担当教官(相川英三教授、現東京女子医科大学解剖学発生生物学教授)に「君たちはどうして医学部に来たのかね?」と問われ、酔っぱらっていたのと、ウケをねらって、「金もうけのために来ました。」

と答えて、大ひんしゆくをかってしまったことから始まったように思います。同級生からは「将来、医師になる医学生の発言とは思えない」といった白い軽蔑の目で見られました。その席で、相川教授に医者としてあるべき姿を教えて頂き、本当に分かったのかどうか分からないままに、「基礎医学こそ、医師としてあるべき姿、清貧の医者になろう」と決意し(勘違いし?),卒業後、同級生のほとんどが臨床に進む中、迷う

ことなく基礎医学，特に病気との関連の深い病理学に進んだのでした。(終わりに続く)

### 研究のながれ

私が門をたたいた宮崎医大第2病理学教室(河野正教授)では，がんの浸潤転移を大きなテーマに研究が行われていました。剖検や組織診断など，いわゆる外科病理学の研鑽とともに，先輩方にくっついて，少しずつ研究を進めて行きました。その中で最近増加傾向にある大腸癌や肺癌などを含むほぼすべてのがん細胞が，種々のプロテアーゼとともにセリンプロテアーゼインヒビターを産生分泌していることを見だし，セリンプロテアーゼインヒビターの高発現するがんほど予後が悪いことを培養癌細胞や外科手術材料などを使って証明してきました。

御存じのように，がんは遺伝子異常の積み重ねにより，抑制の効かない自律性増殖を獲得したものという一般的な概念は出来上がりました。しかしながら，そのがんが浸潤転移する過程での遺伝子変化はいまだ明らかになっていません。がんの浸潤転移には複数のステップが必要であると考えられていますが，特に，宿主組織(細胞外マトリクス)の破壊や，増殖因子の活性化のためにプロテアーゼが重要な役割を果たしていると考えられています。この為，多くのがん細胞が種々のプロテアーゼを産生していることはよく知られていますが，そのインヒビターをも産生していることはあまり知られていません。そこで，なぜがん細胞が浸潤転移に不利になりそうなプロテアーゼインヒビターを自ら産生するのか，その生物学的意義を解明することに目標をしました。

腫瘍組織では，細胞外マトリクス(ECM)を分解するプロテアーゼ群とそのインヒビターのバランスが崩れ，組織の破壊，炎症細胞の浸潤，がん細胞の浸潤転移，潜在型増殖因子の活性化などが起きると考えられています。一般的にはプロテアーゼインヒビターはがん細胞の浸潤には抑制的に作用すると考えられますが，実際には前述のように，プロテアーゼインヒビターが高発現するがんほど悪性度が高く予後が悪いことは，我々や他の研究者らのこれまでの

研究から既知の事実となっています。したがって，プロテアーゼインヒビターにはプロテアーゼによるECM分解抑制，増殖因子活性化阻止の他に，がん細胞にとっては有利になるような未知の機能があることが強く推測される訳です。特にKunitz型と呼ばれるタイプのセリンプロテアーゼインヒビターは，他のセリンプロテアーゼインヒビターである血清中の $\alpha$ 1-antitrypsin, antiplasmin,  $\alpha$ 2-macroglobulinなどのSerpinと呼ばれるタイプのセリンプロテアーゼインヒビターが一旦プロテアーゼと反応すると失活するのに対し，プロテアーゼと可逆的に結合できるのが特徴です。したがってKunitz型インヒビターは本来のインヒビターとしての働きより，プロテアーゼ結合蛋白としてプロテアーゼの運搬や保護の役割を果たしたり，レセプターとしてプロテアーゼの細胞膜上への凝集の役割を果たしている可能性があります。実際，Amyloid  $\beta$  precursor protein (APP)及び最近発見されたHepatocyte growth factor activator inhibitor (HAI)は，ほぼすべてのがん細胞で発現している膜結合型のインヒビターであり，HAIはurokinase-type plasminogen activator (uPA)レセプターのように，HGF activator (HGFA)を細胞表面に留めてHGFを細胞表面上で活性化させているのではないかと考えました。

HAIに関しては，昨年度よりHGFA, HAI-1, HAI-2の発見者である，東京工業大学の喜多村教授らのグループと共同研究を進め多くの成果をあげつつあります。すでにマウスHGFA, HAI-1, HAI-2 cDNA及びGenomic DNAをクローニングし(Biochim. Biophys. Acta, in press)，マウスHAI-1が実験大腸潰瘍モデルの治癒期に高発現してくることや(Am. J. Phys., in press)，マウスHAI-2の新しいスプライシングバリエーションを発見した(Biochem. Biophys. Res. Commun, 255: 740-748, 1999)他，抗HAI抗体を用いた免疫組織学的検索により，HAI-1が再生上皮や癌細胞浸潤先端に検出され，特に大腸がんにおいて，全体的には発現が減弱しているものの，浸潤先端では逆に過剰発現していることなどを見い出しています(Cancer lett., 148: 127-134) (他一遍投稿中)。現在，HGFA,

HAIのノックアウトマウスの作成を熊本大学の山村教授らのグループの協力を得て進めているところで、当所の目標の解明まであともう一步の状態です。

最後になりましたが、私共のこれらの研究に対し、(財)大阪癌研究会より平成10年度一般学術研究助成を頂きましたことを、心より御礼申し上げます。

#### 終わりに

卒業後、早十数年、同級生も続々と開業していきました。よく飲み会などで会うことがあります。会話の一部を拾ってみると、「透析患者を20人持っていれば経営は安定だよ。」「インフ

ルエンザ大流行大歓迎。」「眼科の白内障レーザー手術は虫垂炎の手術より簡単で単価が高い。高齢化社会で皆白内障になるしね。」「病理組織検査を大学に直接出してんの？業者に出したらディスカウントするよ。」等々。君たちは、20年前、「金もうけのために医大に来た」と正直？に答えた私を、白い目で見たではないか！もうかりすぎたお金は大阪癌研究会に寄付しなさい！（フィクションが入っており、誇張されています。同級生の皆さん、開業医の先生方ごめんなさい。）

---

\*宮崎医科大学第二病理学教室 平成10年度研究助成金交付者