

市民公開講演会

がん撲滅に向けた 新たな挑戦

これからのがん研究の
若き担い手へのメッセージ

抄録集
Abstract

開催日時

平成22年2月27日(土)

開催場所

市民公開講演会

国際研究交流会館3階

オープンキャンパス

国立がんセンター研究所1階

主催

財団法人 がん研究振興財団

第3次対がん総合戦略推進事業
市民公開講演会

がん撲滅に向けた 新たな挑戦

これからのがん研究の
若き担い手へのメッセージ

抄録集

開催日時	平成22年 2月27日 ㊦
開催場所	市民公開講演会 国際研究交流会館3階 オープンキャンパス 国立がんセンター研究所1階
主催	財団法人 がん研究振興財団

- 1 がんに関する遺伝子・ゲノム（遺伝）情報をひも解く2
吉田輝彦（国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長）
- 2 PARPの発見からがん治療薬までの経緯と今後の展開8
中釜 斉（国立がんセンター研究所副所長）
- 3 多段階発がんに対する病理学的解析の推移12
落合淳志（国立がんセンター東病院臨床腫瘍病理部長）
- 4 がん治療薬開発の歴史と将来について14
北林一生（国立がんセンター研究所分子腫瘍学部長）



がんに関係する遺伝子・ゲノム（遺伝）情報をひも解く

吉田輝彦 (tyoshida@ncc.go.jp)

国立がんセンター研究所腫瘍ゲノム解析・情報研究部長

この最初の講演では、1) 我が国のがんの実態を概観し、次に2) がんが遺伝子・ゲノムの病気とはどういう意味か、3) がんの遺伝子・ゲノム研究の今後の展開の展望、について基本的な考え方を紹介します。

生物の宿命として、がん細胞の発生を完全に無くすることはできませんが、がんで早死にしたり、がんやがんの治療、その後の生活でつらい思いをすることを無くすることはできます。そのためには、全く新しい予防・診断・治療法の開発が必要ながんが沢山あります。

真に革新的ながん医療を創り出すための王道は無く、がんの原因や本態を明らかにすることからの出発が欠かせません。そのためには様々な角度から、がんを研究することが必要ですが、最近の生命科学や、その周辺の先端科学が連携し、お互いに作用し合って、非常に多彩な、新しい可能性が出てきました。

その中でもがんの本態と言われている遺伝子・ゲノムの研究に焦点をあてて、3年くらい前から起きている大きな技術革新にも触れつつ、展望したいと思います。

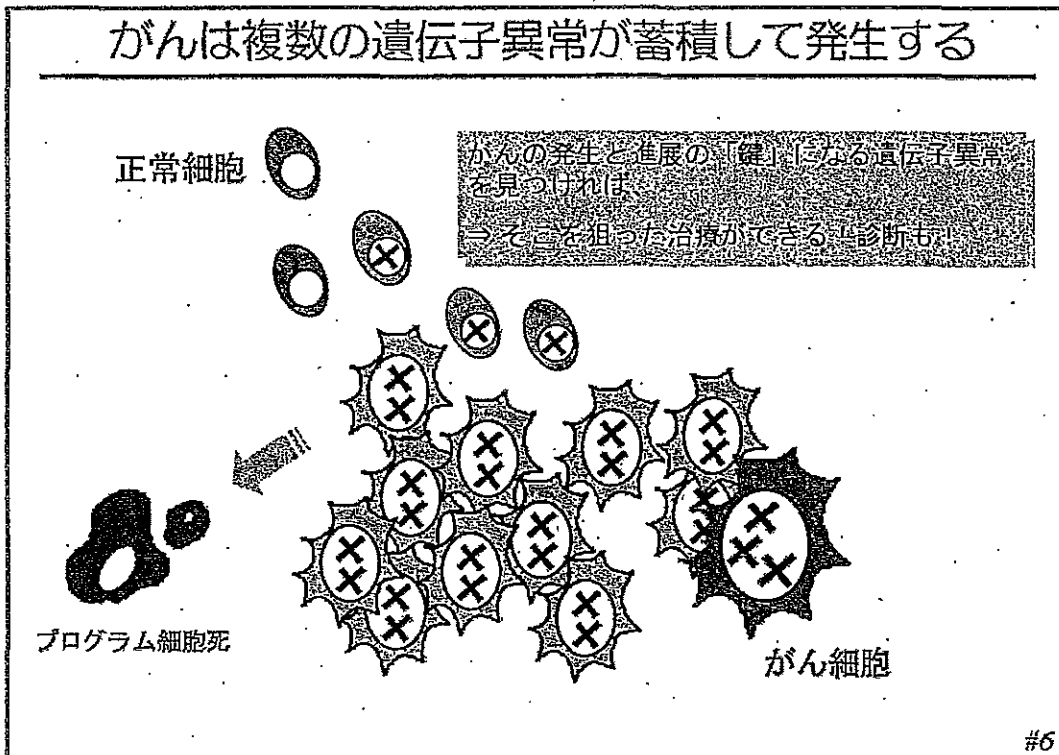
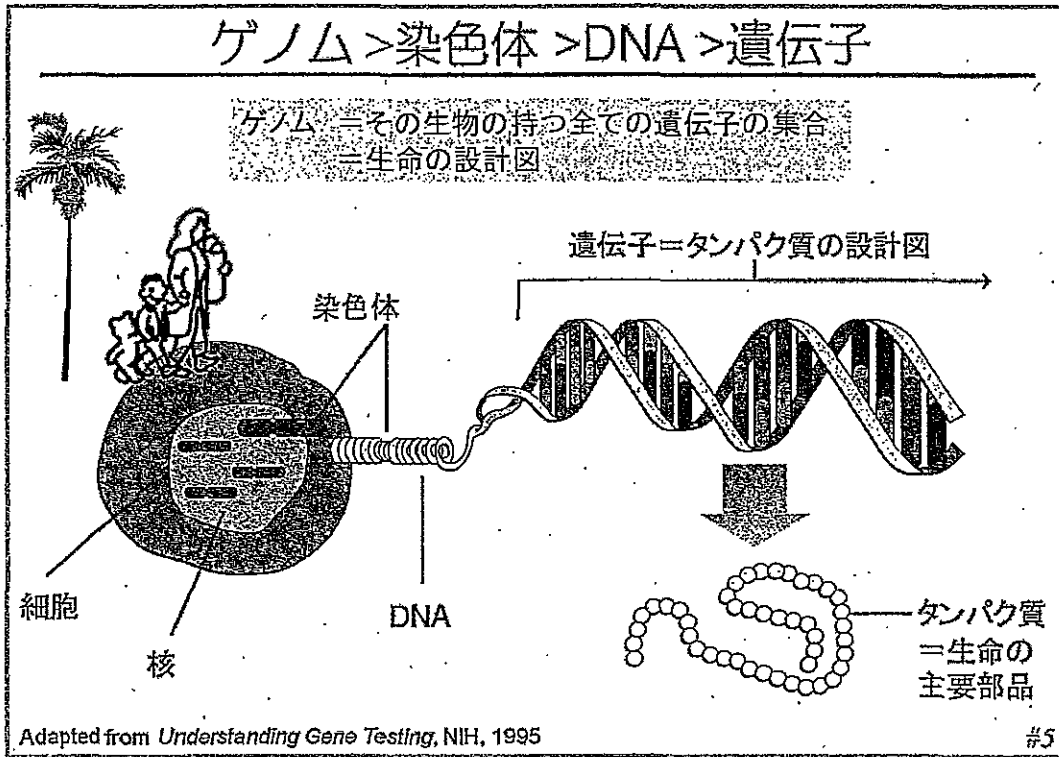
わが国のがん診療の実態

- 1981年(昭和56年)以来死因の一位、総死亡の30.4%
- 年間 64万人が発病し、国民の2人に1人が人生で一度はがんになる(2003年推計値)。
- (がんの種類でも異なるが) 大ざっぱにいて、
50%は治る。
50%は亡くなる。
- 年間 34万人、男性の4人に1人・女性の6人に1人ががんで亡くなる。
- 5年以内のがんと診断された国民は約200万人(2010年推計値)。

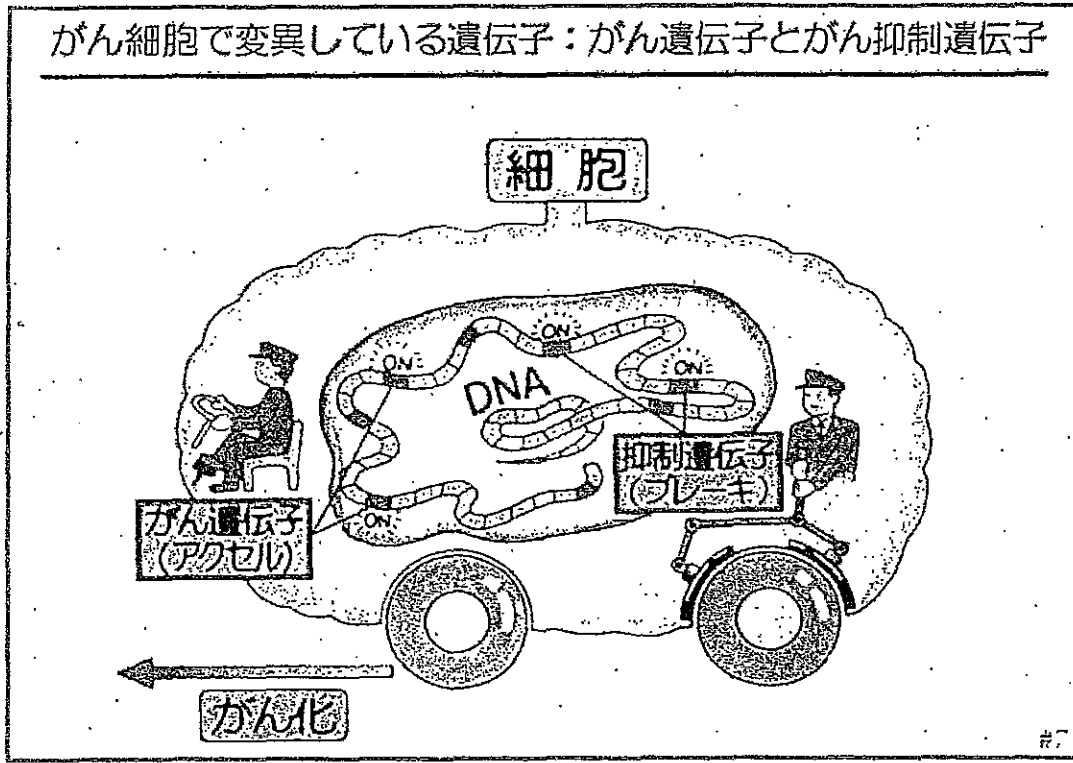
<http://ganjoho.jp/public/statistics/>

#2

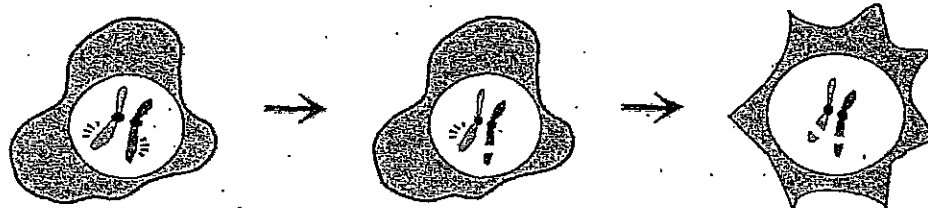
1983年 慶應義塾大学医学部卒
 1985年 国立がんセンター研究所リサーチレジデント
 2002年 腫瘍ゲノム解析・情報研究部長
 1999年～ 国立がんセンター中央病院併任、遺伝相談外来担当



がん細胞で変異している遺伝子：がん遺伝子とがん抑制遺伝子



がん抑制遺伝子と発がんの2ヒット理論

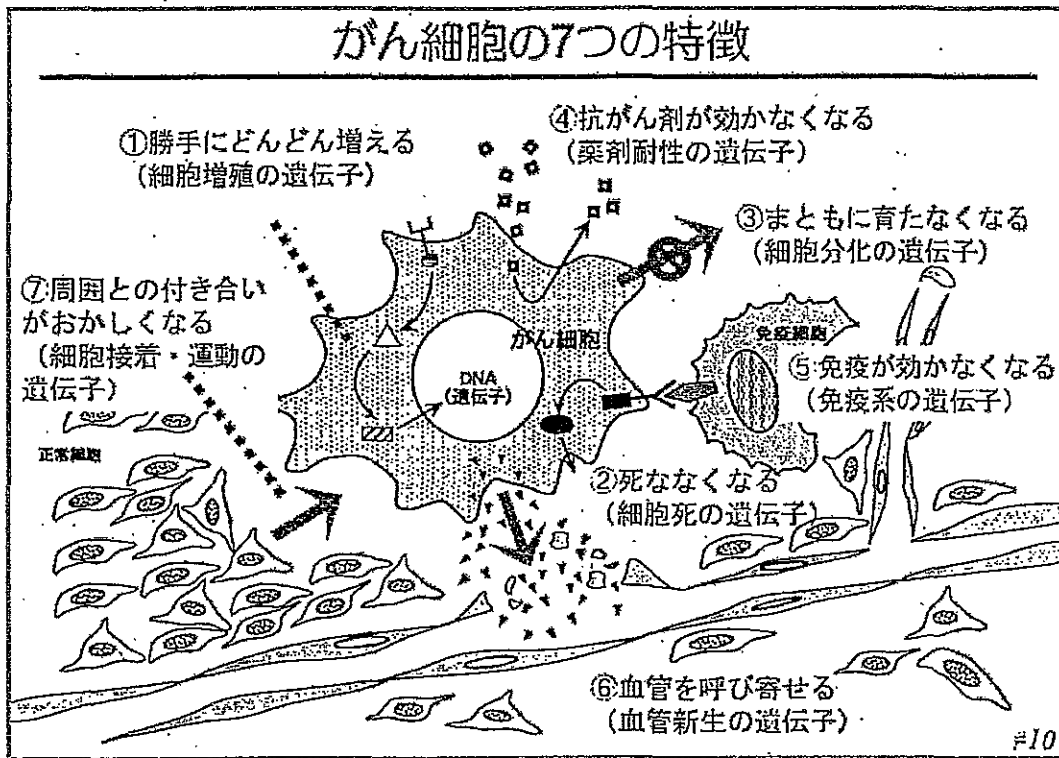


普通の人の体細胞に
それぞれのがん抑制
遺伝子は2個ずつある

片方が働かなく
なってもまだ大丈夫

両方駄目になると
がんになる

#9



がんの遺伝子・ゲノム研究の主な道標

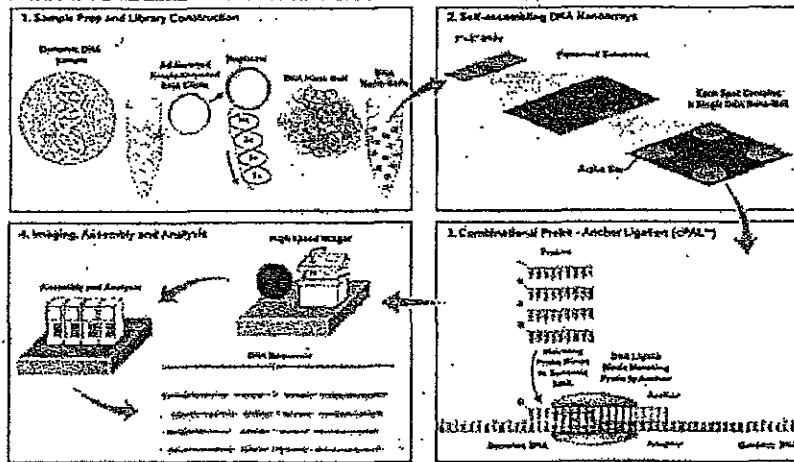
- | | | |
|------|--------------------------|------------------------------|
| 1900 | メンデルの遺伝の法則の再発見 | ★このような研究はこれ
からも引き続き重要 |
| 1915 | 山極博士、発がん実験に成功(ウサギの) | |
| 1953 | DNA二重らせん構造の解明 | 個別の研究者が、
個別の遺伝子を一本釣り |
| 1971 | 発がんの2ヒット理論(がん抑制遺伝子の予測) | |
| 1981 | がんが日本の死因の一位に | |
| 1982 | ヒトがん細胞でrasがん遺伝子の活性化 | 研究者がチームを作って、
遺伝子を網羅的に総ざらい |
| 1986 | 最初のがん抑制遺伝子、RB1の同定 | |
| 1990 | 国際ヒトゲノム計画が本格始動 | ゲノム
マップ |
| | 最初の遺伝子治療(ADA欠損症) | |
| 1996 | 遺伝性腫瘍の遺伝子診断のリスト(米国際腫瘍学会) | |
| 2003 | 国際共同チームがヒトゲノム配列完 | |
| 2005 | 国際HapMapプロジェクト(ゲノム個人差) | |
| 2008 | 国際がんゲノムコンソーシアム(IGCC)始動 | |
- #12

「1,000ドルゲノム」時代に突入

★ナノテクノロジーを用いた第3世代のゲノム解読装置(シークエンサー)

⇒ 2009年現在、1,500-3,700ドルでヒトゲノムを解読(40x)

★血液型を知っているように、皆が自分の全ゲノム情報を知る時代がすぐそこに?



Domanac R, et al Science November 2009
<http://www.completegenomics.com/bases/alternatives/CompleteGenomicsTechnologyPaper.pdf>

#13

臨床に学び、発見し、臨床に還すために



#15

今、ひしひしと感ずること

- 分子解析技術のめざましい進歩！
- 姿を現しつつある生命の分子の全体像。
- しかしまごまごしているとデータの海に呑み込まれそう・・・
- その中で本物（がんのアキレス腱）を見抜くことができれば、すばらしい診断や治療に結びつく成功例が出てきた。
- 成功の鍵は、患者・医療スタッフ・研究者の協力。

#18



PARPの発見からがん治療薬までの経緯と今後の展開

中釜 斉

国立がんセンター研究所副所長

近年、基礎研究の成果を臨床応用の実現へと向けるような、いわゆるトランスレーショナルリサーチの必要性がうたわれています。本講演では、長年に亘って続けられる日々の基礎研究のテーマからも、意外に有益な成果が出てくるという事例について紹介させていただきます。

「ポリADP-リボース」の存在は、今から約半世紀も前の1963年にフランスの研究グループにより指摘され、その後、1966年に国立がんセンター研究所の杉村 隆博士（現在、同名譽総長）を初めとする国内外の3つのグループにより、ほぼ同時に「ポリADP-リボース」とその合成酵素である「ポリADP-リボース合成酵素」(PARP)が同定されました。PARPは、ニコチン酸アミド(NAD)というビタミンB群に属する化合物を材料として、標的の蛋白質に、「ADP-リボース」を次々に鎖状あるいは樹状に繋げる

ことにより「ポリADP-リボース鎖」を合成します(図1)。合成された「ポリADP-リボース」は、DNA/RNAなどの核酸、あるいは糖類(糖鎖)に似た構造をしています、その何れでもありません。

「ポリADP-リボース」及びそれを合成する「PARP」は、細胞内に大量に存在しています。様々な細胞が、その寿命を終えて細胞死(アポトーシス)を起こす際に、PARPは効率良く分解され高感度に検出できることから、細胞死誘導の良い指標として用いられて来ましたが、その生物学的な意義等については十分な解明が進みませんでした。

その後、PARPが放射線や様々なDNA損傷物質により切断されたDNAの末端を認識して、それらのDNAに結合することで「ポリADP-リボース合成酵素」としての役割を発揮すること

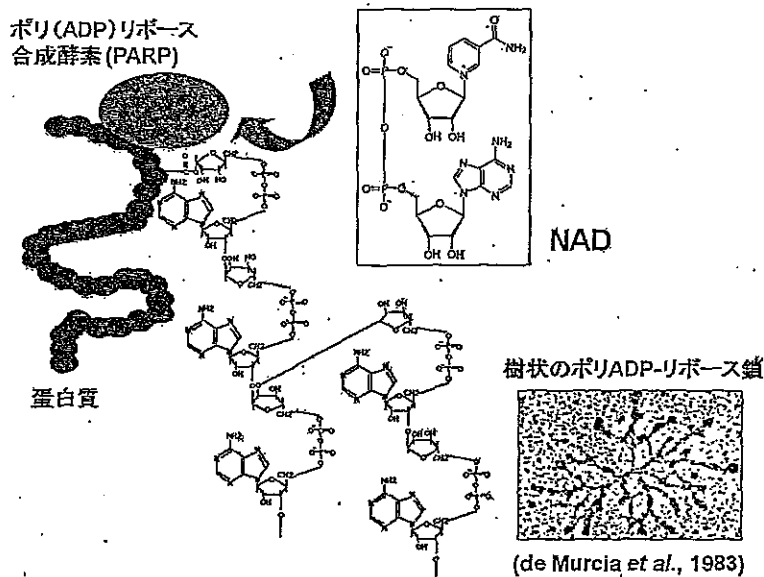


図1 蛋白質のポリADP-リボシル化反応

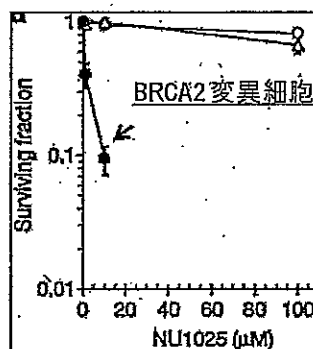
1982 年	東京大学医学部卒業
1990 年	同大学医学部第三内科助手
1991 年～1995 年	米国マサチューセッツ工科大学がん研究センター留学
1995 年	国立がんセンター研究所発がん研究部室長
1997 年	同生化学部部長
2007 年～	同研究所副所長
2008 年～	同研究所早期がん研究プロジェクトリーダー 併任
2009 年～	東京大学大学院医学系研究科連携教授 併任

が分かってきました。即ち、PARP が何らかの DNA の傷の修復に関わっていることが分かって来たのです。切断された DNA により活性化された PARP は、様々な核内の蛋白質に「ポリ ADP-リボース」を付加します。PARP は構造的に類似した 10 数個のファミリー遺伝子を有していますが、中でも、PARP-1 と PARP-2 の 2 種類の PARP が、「ポリ ADP-リボシル化反応」を担当する主要な酵素と考えられています。

これまでの 40 年以上にも亘る基礎研究の成果により、PARP は損傷をうけた DNA (ゲノム) の傷を修復する反応(「塩基除去修復 (BER) 」) を司ることが分かって来ました。PARP が、遺伝子変異などで機能的な障害を受けると、DNA の傷の修復能力に障害が生じることになります。このことから、PARP の異常とがん化との関連が示唆されるようになりました。

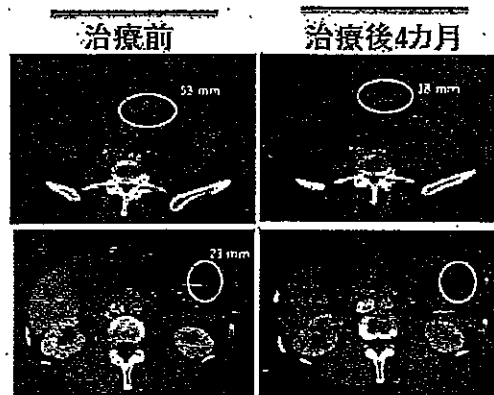
PARP と発がんとの関係について、その分子機構を解明しようと世界中の研究者が検討を続けてきました。基礎研究者の長年の努力にも関わらず、十分に納得できる明快な答えが得られないうでいましたが、2005 年になり衝撃的な論文がネイチャー誌に発表されました。その内容は、「遺伝性乳がんの原因遺伝子である BRCA2 遺伝子に変異を有する腫瘍細胞株では、PARP 阻害剤による細胞殺傷能力が飛躍的に亢進している」というものでした(図 2A)。2009 年には、BRCA1/2 の変異を持つ腫瘍に対して、PARP 阻害剤のみで劇的な効果を発揮することが報告されました(図 2B)。細胞のがん化における PARP-1 遺伝子の役割が未だ十分には解明されていない中で、その阻害剤の臨床的な有用性が正に壘を切ったように、一気に実証された訳であります。基礎研究者の想定を超えて、臨床展開

(A) BRCA2変異細胞に対する PARP阻害剤の細胞殺傷効果



(Bryant et al., Nature 2005)

(B) 抗がん剤とPARP阻害剤の併用による抗腫瘍効果



(Fong et al., N Engl J Med, 2009)

図 2 PARP 阻害剤の抗腫瘍効果

が飛躍的に達成された事例です。

生物学的な現象として、それまで十分な理解や統一的な見解が得られていなかったものが、正に目からウロコが落ちるように、急激な勢いで未解決なメカニズムの解明が進められて科学が飛躍的に前進した事例は、PARP以外にも数多くあります。例えば、班入りトウモロコシの研究で明らかにされた「ゲノム上で動く遺伝子(トランスポゾン)」の発見(マクリントック博士)や、慢性骨髄性白血病(CML)に特徴的なフィラデルフィア染色体(Ph1)が、CMLの病因であるBCR-ABL融合遺伝子形成の原因であることの発見(シュティーベルマン博士)などが挙げられます。何れもメカニズム解明までに相当な時間を要していますが、一旦原理が解明されると、閉じ込められていたガスが一気に膨張するような発展を遂げることになります。CML

では、BCR-ALBというがん特異的な蛋白質を標的としたグリベックという治療薬の開発が、画期的な治療効果をもたらしました(14ページ「講演4」を参照下さい)。

PARP阻害剤の併用による、「細胞殺傷効果の飛躍的な亢進」の原理としては、現在のところ以下の説明が考えられています。放射線照射などにより誘発されるDNAの傷に関しては、BRCA1/2やPARP-1などの、それぞれ役割の異なった複数の蛋白質が動員されることにより傷が修復されます(図3)。このとき動員される役者は、DNAの傷の種類によって異なるようですが、BRCA1/2或いはPARP-1単独では発生した傷を完全に修復することが出来ません。BRCA2(或いは、BRCA1)遺伝子の機能が完全に欠損している状態で、PARP阻害剤により別のルートによるDNA損傷の修復機能がブロックされる

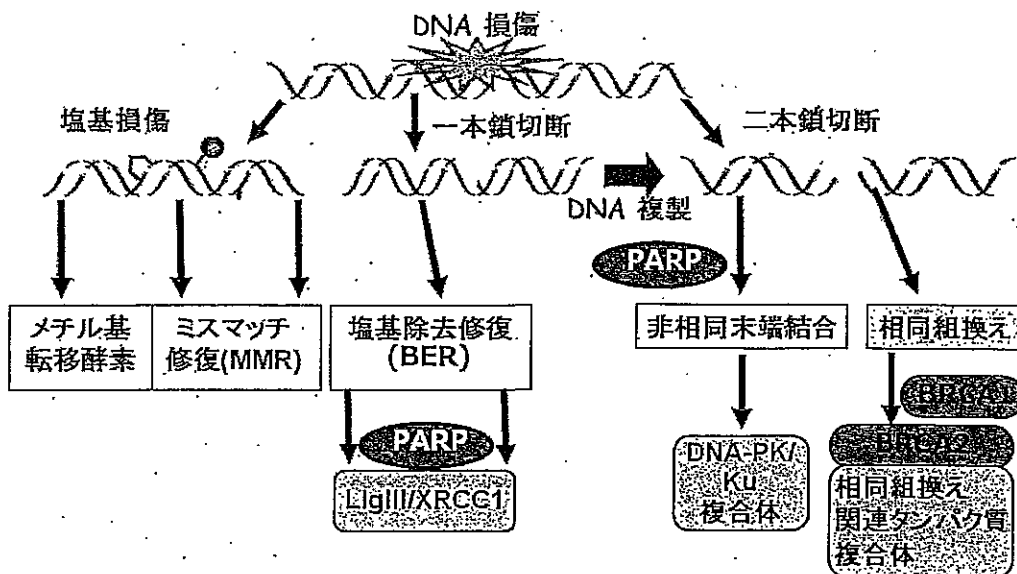


図3 PARPが関与するDNA修復経路

ことにより、DNAに生じた傷の修復が極端に低下することになると考えられています。現在、PARP阻害剤による臨床試験への応用に関しては、様々な修復関連因子の機能障害との関連性についての研究が世界中で進められていますが、その詳細な分子メカニズムについては、依然として未解決な問題が山積みされているのです。PARP及びPARP阻害剤のメカニズムの究明により、さらなる飛躍が期待される領域だと考えています。



多段階発がんに対する 病理学的解析の推移

落合淳志

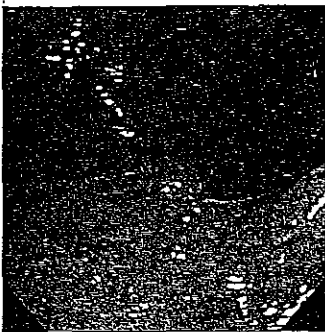
国立がんセンター東病院臨床腫瘍病理部長

がんはタバコや食物内の発がん物質への暴露や細菌やウイルス感染などにより、体の中の細胞を構成する遺伝子の変異や蛋白の発現異常をきたし、無秩序な増殖をするとともに、周囲組織や臓器を浸潤・破壊し、また血管やリンパ管を介して遠隔臓器やリンパ節へ転移し、最終的に宿主の死をもたらす。これら発がん・進展過程の分子機構には、多段階わたるゲノム、エピゲノムの変化をがん細胞は蓄積し、がん細胞の生存・増殖の亢進、周囲組織への破壊・浸潤、さらに血管・リンパ管を介した遠隔転移を来していることが明らかになってきた。

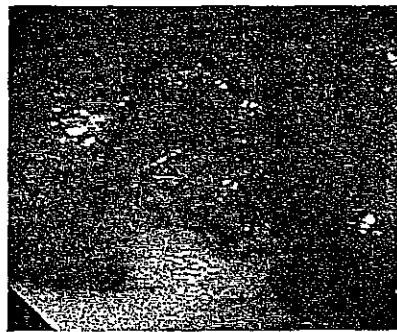
病理学的解析とは、形態学的に病変を観察することであり、これら多段階にわたる発がん過程解明の研究においても、がん進行の各段階の病理形態学的所見に対応する遺伝子や分子基盤が明らかになることが行われた。その結果、動物発がんのみならず、実際のヒトがん組織においても、多段階的な遺伝子や分子異常の蓄積が起こることにより進行していることが示されてきた。

大腸発がんの過程について示すと、粘膜に出

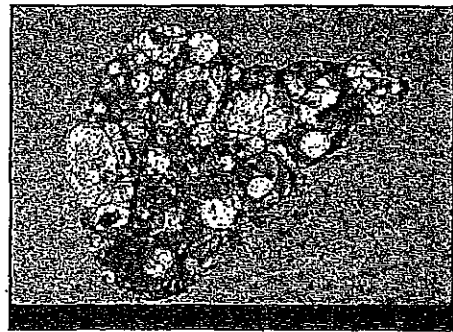
来る小型の腫瘍はほとんど良性腫瘍である腺腫である。形態学的にこれら腺腫は正常と同じような明瞭な腺管を形づくるが、次第に大きさを増すにつれて腺腫の一部に正常とは異なる異常細胞が異常な腺管を構成し増殖し始める像を見る。がんは粘膜内で増殖し（粘膜内がん）、一部で粘膜筋板を破壊し粘膜下層に浸潤を開始し、進行がんに至る。これらの変化に対応して、腺腫の形成には腫瘍抑制遺伝子である APC 遺伝子の変異が認められ、大型腺腫に至る過程で Ras 遺伝子、そして粘膜筋板を破壊し浸潤がんになるとときには p53 遺伝子にも変異が蓄積することが多い。がん進展過程の病理学的変化に伴い、がん遺伝子の活性化やがん抑制遺伝子の変異、エピジェネティックな機構による分子発現変化が積み重なり、がんが進展していくことが証明されてきた。一方、多数の微小病変の観察からは腺腫から起こる大腸がんとは別に、腺腫を全く伴わない微小ながんが存在することも病理形態学的解析により明らかになった。このような形態学的解析と多段階発がん機構については大腸がんだけでなく、肝がん、肺がん、胃がんな



大腸腺腫



大腸がん



大腸がん肝転移

1986年	広島大学大学院病理学終了
1987年～1988年	広島大学医学部第一病理学講師
1988年～1991年	西ドイツハノーバー医科大学実験病理招聘研究員
1991年～1998年	国立がんセンター研究所 病理部
1998年～現在	国立がんセンター東病院臨床開発センター臨床腫瘍病理部
2003年～現在	東京大学大学院新領域創成科学研究科連携講座

ど数多くのがんにおいて明らかになっている。

また、がん組織の生物学および形態学的特徴はがん浸潤である。病理学的にはがん浸潤部ではがん細胞の胞巣から解離して個々に小さながん細胞の小集団を形成しながら強い間質組織内に浸潤する像が認められる。これらの現象は上皮性であるがん細胞が形態学的に間質細胞様の性質を来しているだけでなく、細胞生物学的にも間質細胞と同じ形質を示すことより、上皮-間葉移行 (epithelial-mesenchymal transition: EMT) と呼ばれる。このがんに特徴的な浸潤過程においても、病理形態学的解析により、EMTが起こるがんは予後が悪く、転移を来しやすいことが示されている。またEMTが起こっている部位においては、形態学的にも確認できるが、がん細胞における上皮細胞間の接着分子であるEカドヘリン細胞接着機構は、様々な分子変化により機能の低下が引き起されると同時に上皮細胞由来のがん細胞において間質細胞の形質が発現していることが明らかになってきた。また、がん浸潤部におけるがん細胞の間では特徴的の一つに、浸潤部には様々な量の間

質線維芽細胞が存在していることが知られている。この特徴的な線維芽細胞は、正常組織の線維芽細胞と形態学的にも異なり、形質的には α -smooth muscle actin (α SMA)陽性の線維芽細胞からなる。これら特徴的な線維芽細胞の起源は、一部は骨髄細胞由来であり、これら細胞が、がん細胞の生存や増殖に重要な役割を果たすことが、動物モデルや実際の患者血組織を用いて明らかになりつつある。

病理学的解析をがん研究に用いることによって、がん発生進展の分子基盤の研究を進めるだけでなく、その特徴的な病理形態像を検出する新技術の開発により、新しい診断技術の開発も進められる。また、基礎研究で明らかになった分子機構を、がん組織において確認することが出来るだけでなく、新たながん分子病態をがんの病態とそれに対応する特徴的病理形態の分子機構を研究することにより、個々のがん患者に起こっている、病態の分子基盤の詳細を明らかにし、個々のがん患者に対応する新しい治療法の開発を目指すことが可能になると考えられる。



がん治療薬開発の 歴史と将来について

北林一生

国立がんセンター研究所分子腫瘍学部長

がんはかつて不治の病でしたが、現在ではおよそ半数の患者さんは治る病気になりました。しかしながら、半数の患者さんは治せない、ということでもあります。本講演会では、がん治療薬開発の現状を概説しながら、がんを治せない原因について考え、がんの根治を目指した治療法と今後の展望について、国立がんセンターでの取り組みと共に紹介します。

がんの治療法は、外科手術や放射線治療などの局所療法と薬物療法や免疫療法などの全身療法に分けられ、疾患の種類や病期、患者の全身状態などに応じて、それぞれの患者に適した治療法が選択されます。肺がんや消化器がんなどの上皮性腫瘍や骨/軟部組織になどの非上皮性の肉腫では、外科手術が基本です。頭頸部がんや子宮頸がんなどでは放射線療法が用いられます。一方、白血病やリンパ腫などの全身性のがんでは、薬物療法（抗がん剤）が有効です。また、外科手術が難しい進行がんの治療は薬物療法が主体です。

がんの薬物療法は、第二次世界大戦中の1942年に兵器として開発されたナイトロジェンマスタードが悪性リンパ腫の治療に用いられたのが始まりとされています。以来、がん治療を目指して、抗がん作用を持つ様々な物質が発見され、治療薬の開発に向けた様々な取り組みがなされてきました。現在、日本で使用可能な抗がん剤は100種近くありますが、その殆どは天然物や人口化合物の無数ともいえるライブラリーから、抗がん作用を持つ物質を探し当てたものです。当初の探索では、動物のがんモデル

が用いられていました。1980年代になり、ヒトがん培養細胞を用いた探索が行なわれるようになりました。抗がん剤の多くは、増殖が盛んな細胞に主に作用するものです。がん細胞は、一般に正常な細胞に比べると増殖が盛んですから、多くのがん細胞はこれらの抗がん剤の作用を強く受けます。しかしながら、正常な細胞も必要に応じて増殖するので、正常な細胞にも少なくない影響が出て、結果として様々な強い副作用がみられました。

近年、がんの原因が次々と明らかになりにつれ、これまでとは全く異なる手法により、抗がん剤の開発が試みられるようになりました。がんの原因となる特定の分子を標的とする探索です。この方法で得られる抗がん剤は、がん細胞に特異的に発現する特定の分子に作用するので、正常細胞には殆ど作用せず、がん細胞のみに作用すると考えられます。従って、これまでの抗がん剤に比べて、副作用の少ないことが期待されます。このような特定の分子を標的とした治療薬を分子標的薬と呼び、様々ながんで開発が進められています。

たとえば、グリベックは慢性骨髄性白血病で特異的に見られる染色体転座により生じるBCR-ABLチロシンキナーゼの活性を阻害することにより、白血病細胞の増殖を阻害します。グリベックは、単剤で慢性期症例の90%を完全寛解に導入するという画期的な治療結果を示し、副作用も軽度です。また、ハーセプチンは乳がんなどで過剰発現するHER2(ErbB2)の細胞外ドメインに結合するモノクローナル抗体であり、

1987年	早稲田大学教育学部卒業
1992年	東京大学大学院薬学系研究科博士課程修了
1992年～1995年	理化学研究所基礎科学特別研究員
1995年～1998年	国立がんセンター研究所放射線研究部研究員
1998年～2002年	国立がんセンター研究所放射線研究部放射線生物室長
2002年～	国立がんセンター研究所・分子腫瘍学部長(現職) 早稲田大学非常勤講師(併任2005年～) 東京理科大学大学院客員教授(併任2007年～)

リガンドの結合を阻害することにより、がん細胞の増殖を阻害します。既にHER2陽性の転移性乳がんでは標準的治療薬として用いられています。この他、ベルケードはプロテアソーム阻害剤で多発性骨髄腫に対して用いられています。アバスチンはがん細胞の増殖に必要な血管新生に重要なVEGFに結合してその作用を阻害し、転移性大腸がんへの併用治療が認められています。一方、上皮成長因子受容体(EGFR)のチロシンキナーゼ活性を阻害するイレッサが開発され、肺がんに対して認められています。間質性肺炎などの重篤な副作用も見られ、原因の解明が待たれています。

しかしながら、がんの治療は化学療法や分子標的薬でも十分でない場合があります。たとえば、急性白血病では抗がん剤による治療で70%以上の患者さんが寛解に至りますが、この内約半数の方は再発してしまいます。また、完全寛解となった慢性骨髄性白血病の患者さんの多く

もグリベックを飲み続けないと再発してしまうことが知られています。進行がんの場合では、腫瘍の縮小は見られても根治は難しいのが現状です。このような再発の原因は、がん細胞の中には治療薬が作用しにくい細胞が存在していて、治療後にこのような細胞が僅かに残ってしまうためであると考えられます。このような細胞は、がん細胞を無限に造り出し、がんを再生する能力をもつ「がん幹細胞」と呼ばれています。ですから、再発のないがんの根治のためには、がん幹細胞を全て除去することが必要です。私たちは、急性骨髄性白血病の幹細胞ではマクロファージコロニー刺激因子受容体(M-CSFR)の発現が特に高く、その発現が幹細胞の維持に必須であることを発見し、このがん幹細胞を狙い撃ちにする新しい治療法の開発を進めています。講演では、このようながん幹細胞を標的とした新しい治療法を目指した次世代の治療薬に関する研究についても紹介します。

財団法人 がん研究振興財団

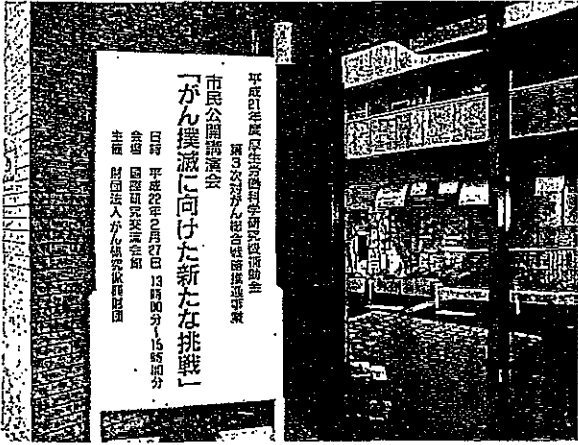
〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1 国際研究交流会館内

TEL:03-3543-0332 FAX:03-3546-7826

ホームページ

<http://www.fpcr.or.jp/>

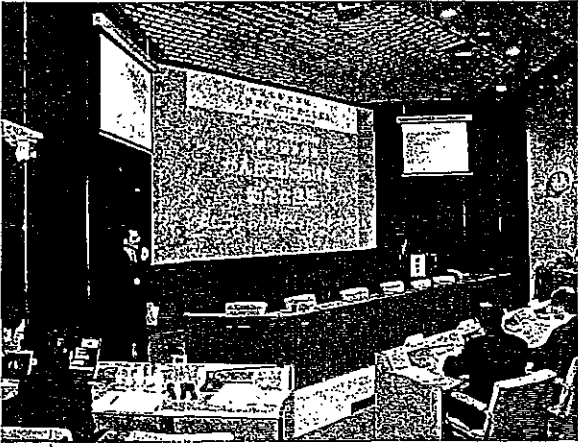
CIMG0172



CIMG0175



CIMG0188



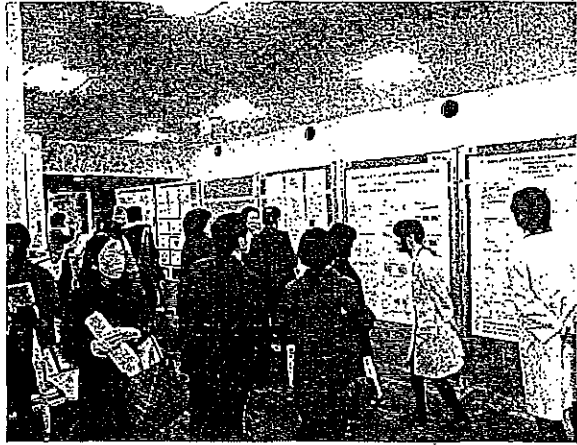
CIMG0199



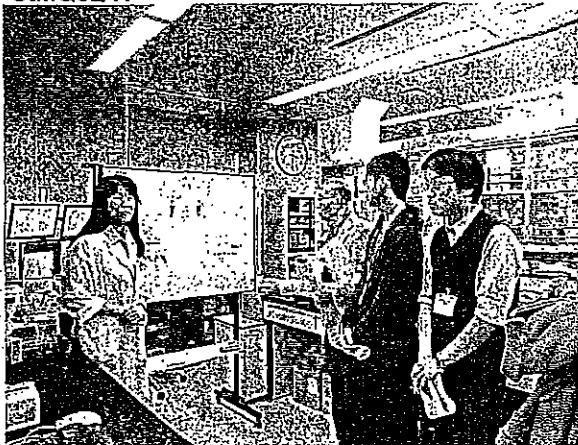
CIMG0223



CIMG0230



CIMG0241



CIMG0250



