

米国癌学会特別会議 癌の進行・転移の分子遺伝学

林 正男

「ハヤシって名前なの？」

「そうです」

「知ってる？ ハヤシ・シャンプーカンパニー。西海岸ではかなり有名なんだヨ」

大雪のなかを到着した私を迎えてくれたのは、真っ赤なシャツにカウボーイハットのハンサムベルボーイのお兄さんだった。私のスーツケースの「HAYASHI」というラベルを見て、とても素敵な笑顔で話しかけてきた。イヤーうれしかったネ。スーツケースを部屋に運んでくれたときに、つい2ドルもチップを渡してしまった。「癌の進行・転移の分子遺伝学」(Molecular Genetics of Tumor Progression and Metastasis)という米国癌学会の特別会議が、1994年1月31日～2月5日の6日間にわたって、米国モンタナ州のビッグスカイで開催された。会場のホテルに着いたときの会話である。

会場(写真1)は、標高2,300mの米国でも有数のスキーリゾートで、日中も氷点下という寒さであった。たっぷりのパウダースノー、ゆったりとしたゲレンデ、設備の整った諸施設、安い料金、と会議に疲れた頭を休めるのに絶好の場所であった。到着日は吹雪であったが、その後は、すばらしい快晴に恵まれ、ときどき仰ぎ見るビッグスカイの最高峰ローン山(標高3,410m, 写真1)の雄姿はなかなか良いものであった。

この会議は、米国国立癌研究所(NCI)の病理学部長ランス・リオッタ(Lance A. Liotta)(写真2左)を会頭に行なわれ、19カ国から約200名が参加した。当然ながら、米国が134名と圧倒的に多く、2位がカナダの11名、そしてなんと3位が日本と英国の7名であった。珍しいことに、中国やクロアチアなどからの参

加者もあった。

会議は、8セッションに分かれ、各セッションは午前および夕食後に1回2時間半～3時間で行なわれ、各4～6名が講演した。セッション名をリストすると1. Colon cancer, 2. Melanoma, 3. Prostate, 4. Breast/Ovarian cancer progression, 5. Genomic instability and DNA repair, 6. Model systems, 7. Suppression of metastasis, 8. Clinical approaches to cancer progression, となるが、話題は、あまりセッション名にとらわれていなかった。セッションの座長8名は、全員米国人(内女性1名)で、講演者36名の所属国は米国29名、カナダ4名、英国、ドイツ、スイス各1名で日本からの講演者はいなかった。講演者に占める女性の割合は高く、36名中11名であった。このセッションのほかに63名のポスター発表と2名(米国, 男性)の特別講演があった。

研究発表の全体的なトピックスの印象をキーワードで表わすと、「癌抑制遺伝子の蛋白質同定とその細胞機能」「細胞接着分子」「細胞外マトリックス分解酵素とその阻害蛋白質」「DNA修復酵素」「細胞増殖」「Nm23」「癌細胞のミサイル療法」などであろうか。

印象に残った個々の話をいくつか以下に書いてみよう。

発癌は3群の遺伝子の変異によって生じる。1群は*K-ras*など発癌遺伝子の活性化、2つ目は癌抑制遺伝子の不活性化、3つ目は、DNA修復遺伝子の不活性化、である。**E. R. Fearon**(Yale大学, 米)は「*DCC*遺伝子」の話をした。*DCC*(deleted in colorectal cancer)遺伝子は、癌抑制遺伝子のひとつで、結腸直腸癌病巣の70%以上にこの遺伝子異常が見られること



写真1 会場のハントリーロッジ。左下が会議室、右側が宿泊棟、左上がローン山

が知られている。彼は、*DCC* 遺伝子の異常部位を特定しようとしたが、部位は患者によってさまざまであることがわかった。共通していることは *DCC* 転写物が非常に少ないかまったくないことであった。この *DCC* 転写物を解析したところ、*DCC* 蛋白質は、分子量 170~190 K の膜介在蛋白質で、細胞表面に存在し、細胞外ドメインは 4 個の IgG 様ドメインと 6 個のフィブロネクチン III 型様ドメインをもち、細胞接着分子である N-CAM, L-1, コンタクチン, ファクシリン II とよく似ていた。細胞内ドメインは約 325 残基のアミノ酸からなるが、既知の蛋白質との一次構造上のホモロジーはなかった。ポリクロー抗体もつくっていた。今後、*DCC* 蛋白質の細胞機能の研究に注目したいところである。

もうひとつの癌抑制遺伝子「*APC* 遺伝子」についてはいくつかの講演があった。遺伝病 *APC* (adenomatous polyps of the colon) は、*APC* 遺伝子に変異すると結腸癌になる症候群である。この *APC* 遺伝子は、1991 年に **R. L. White** (Utah 大学, 米) によって分離された。彼は、その後の展開について講演したが、ここでは、*APC* 蛋白質についての **L.-K. Su** (Johns Hopkins 大学, 米) の講演を紹介しよう。彼は、*APC* 蛋白質の抗体をつくり、SW480 細胞や HCT116 細胞で免疫沈降実験を行なった。すると、*APC* 蛋白質自身以外に 2 つの蛋白質と一緒に沈降してきた。おどろいたことに、この 2 つは、 α カテニンと β カテニンで、これらは *APC* 蛋白質に結合していたことになる。カテニンは、もともとカドヘリンに結合する細胞膜裏打ち蛋白質のひとつとして知られている。 β カテニンは、カドヘリンと *APC* 蛋白質の一方にしか結合しないので、彼は、*APC* 蛋白質

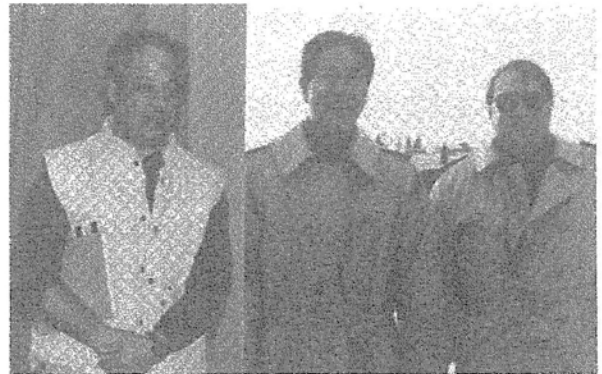


写真2 左から、会頭のリオッタ (L. A. Liotta)、筆者、特別講演者のフィドラー (I. J. Fidler)

質がカドヘリンとカテニンの結合を調節すると考えている。いずれにせよ、ここでも、癌抑制遺伝子産物が細胞接着がらみの機能をもっていたことになる。なお、**W. Birchmeier** (Max-Delbrück Center, ドイツ) も関連する講演をした。MDCK 細胞を pp60^{v-src} でトランスフォームすると、細胞接着がこわれるが、同時に、 β カテニンの Ser がリン酸化されると述べていた。つまり、リン酸化が、 β カテニンとカドヘリンまたは *APC* 蛋白質との結合を調節しているらしい。

S. Bacchetti (McMaster 大学, カナダ) は、初老の小柄なしゃれた女性で、「テロメラーゼ」の話をした。テロメアとは、遺伝子 DNA 端で TTAGGG 配列が数百回繰り返した構造で、染色体の両端にある。細胞分裂のたびにこの DNA 端が失われ、結果として何十回か分裂するとテロメアがなくなり、染色体が複製できず、細胞が増殖できなくなる。細胞が癌化して、無限増殖性を獲得するのは、このテロメアを保持する酵素活性、つまりテロメラーゼ活性があるためではないかと、彼女は考えた。そこで、いろいろな癌細胞株を調べ、癌細胞ではテロメアは短いながら分裂回数に依存せずに保持されていることを見いだした。また、正常細胞や正常組織では検出できないが、調べたすべての腫瘍組織と癌細胞でテロメラーゼ活性を検出した。通常の体細胞がテロメラーゼ活性をもっていないので、テロメラーゼ活性の特異的阻害剤を見つければ、癌細胞の増殖を特異的に抑えられるという。テロメラーゼという独特の切り口で癌細胞の増殖性を見ている点が個性的で、印象に残った。

A. F. Chambers (Western Ontario 大学, カナダ) は、金髪をソバージュにした 40 歳代の美女で、癌転移

の初期を「ビデオ撮影」した。個体を生かしたまま、ニワトリ胚の漿尿膜、マウス肝、マウス筋肉を顕微鏡下にもってきて、蛍光標識した転移性癌細胞（たとえばB16F10）の動きを、注射直後から数日まで解析した。このシステムを確立するのが一苦勞であったと思われるが、得られた結果はとても興味深かった。

第一の結果。癌細胞は、自分より太い血管には決して停止(arrest)せず、細い血管に物理的につまる、ひっかかる格好でしか停止しない。そこでは、一般的に信じられている考えは間違いで、細胞接着因子は必要ない。たとえば、RGD介在の接着を抑制することが知られている蛇毒のディスインテグリンを加えても、癌細胞の血管内停止にはなんの効果もなかった。

第二の結果。停止した癌細胞が血管基底膜をこわして、溢出していくが、その際、マトロプロテアーゼとその阻害剤(TIMP-1)のバランスが必要であると一般に信じられている。TIMP-1を過剰発現するB16F10細胞と普通に発現するB16F10細胞を別々にマウスに注射し、2週間後に肺への転移を見ると、確かに、前者は転移能が弱い。しかし、1~3日後の像をビデオで見ると、溢出過程に両者の差はない。したがって、一般に信じられている説とは異なり、マトロプロテアーゼとその阻害剤は、癌細胞の溢出過程に関与していないと結論した。これら2つの結論は、ショッキングな話で、フロアーからはもちろん、座長からもいくつかの批判的な質問がでた。ある意味では会場のほぼ全員を敵に回しているみたいだった。しかし、淡々とデータを示し、「事実はこちらでした」という姿勢に、「真実を求める科学の姿」としてとてもいいものを感じた。もちろん、動くビデオ像を見せてくれた。他の講演者が普通に使っているスライドの静止画よりも、「動いているビデオ」のほうが、事実を見ている気がして、説得力が高いと思った。

I. J. Fidler (Texas大学, 米) (写真2, 右側)は特別講演を行なった。彼は、なかなか雄弁で、教訓に富んだ聞かせる話をする親分肌の個性的な人である。ヒトの腎癌細胞(HRCC)をヌードマウスに移殖すると、皮下では腫瘍を形成するが転移はしない。しかし、腎臓に移殖すると、腎に腫瘍をつくるだけでなく、肺に転移する。なぜか? 彼の答はこうである。腎臓のHRCC腫瘍は、培養HRCC細胞に比べ8倍、皮下の

HRCC腫瘍に比べ20倍もbFGF(basic fibroblast growth factor)のmRNAが多い。bFGFは細胞成長因子のひとつで、血管新生、細胞分裂、細胞移動を促進する。したがって、bFGFの多い環境下にある癌細胞は転移しやすい。このbFGFの発現を調節するインターフェロン β と α の話も興味深かった。講演の最後に「癌細胞そのものを対象に、化学療法、免疫療法、それに遺伝子療法などが試みられつつあるが、癌細胞そのものではなく、その環境を対象に癌をコントロールすることも同じくらい重要である」と、感動的にしめくくっていた。彼の研究室にいた中島元夫先生(現・東大・分生研)を絶賛していたのも印象的であった。

会議の内容の印象は以上であったが、参加中いろいろなことを考えさせられた。1つだけ書いてみよう。講演のいくつか、「日本人何其の研究」とか「日本人ポスドクがアメリカで行なった実験結果」がかなり言及された。昼食でご一緒した清木元治先生・佐藤博先生(2人とも金沢大学がん研)の話では、「これももう終り」とのこと。「日本人ポスドクはもう働かなくなった」「日本でもアツという間に週休2日制が徹底して、土日に研究室に来ているのは中年以上の教官だけ」という。確かに私もそう思う。私たちの大学院・助手時代は、「研究」がすべてだった。「研究」しなくても、休日でも、夜中でも大学にいた。遊んでいても「研究」が頭にあった。とにかく研究室にすることが好きだった。「三度のメシよりも研究が好き」という感覚だった。その感覚になじめないヤツは、ダメなヤツだった。それがここ5年くらいの中に、「軽く」「楽しく」「好きな時だけ少し」研究するだけで、素晴らしい成果が得られると期待する、若いヤツばかりになってきた。少しまくかないと「自分には向いていない」という。どうしてこうなってしまったのだろうか。物質的な豊かさのためだろうか? アメリカは日本より豊かであるが、若い人を甘やかして、バカを育てたりしていない。日本は、現在、高等教育体制をさらに甘い方向に変えつつあるが、ある面ももっと厳しくしていかないと、早晚、日本人による研究は崩壊していけだろ。確かに、今回の会議でも台湾人や韓国人が台頭してきており、日本を越えつつあると思った。誰かがしっかりこのことを考えて欲しい。日本はこのまま後退していつまでいいのだろうか?