

糖尿病及びその合併症の病態解明と病態解明と治療アルゴリズムに資する臨床研究

Clinical research to clarify the pathology of diabetes and its complications

金沢大学医薬保健研究域医学系 内分泌代謝内科学/包括代謝学
竹下 有美枝

糖尿病に対するインクレチン関連薬、SGLT2阻害薬の登場によって糖尿病治療は大きく変わりつつある。こうした薬物開発の臨床治験を用いて治療アルゴリズムが提唱されてきたが、欧米と日本では病態が異なる。インクレチン関連薬およびSGLT2阻害薬を既存の糖尿病治療薬と比較し、新規糖尿病薬剤の多面的有効性に関する多くのランダム化比較試験（RCT）と立案し、筆頭著者として論文発表することで日本人2型糖尿病の治療アルゴリズムに資するエビデンスを創出してきた。



教室では、臨床情報を伴う肝臓遺伝子発現情報を整備し、過栄養により誘導されるセレノプロテインP (selenoprotein P:SeP) はシグナル伝達に必要な活性酸素種を消去する還元ストレスを介して、インスリン抵抗、運動抵抗性、血管新生抵抗性、筋委縮、熱産生抵抗性をはじめとする種々の糖尿病病態を形成することを示してきた。SeP遺伝子のプロモーター活性に及ぼすビグアナイド薬メトホルミンおよびエイコサペンタエン酸の作用をヒトで検証した。血清SePレベルはメトホルミン¹⁾ およびエイコサペンタエン酸²⁾ 治療の結果を予測するためのバイオマーカーであり、SePが糖尿病治療薬のデーターメイド化に有用である可能性を示した。

教室ではコレステロール含有動脈硬化惹起食によるマウス脂肪肝炎モデルを樹立した。この病態をヒトで検証するために、MASLD患者を対象に、コレステロール吸収阻害薬エゼチミブが肝病理に及ぼす効果をRCTで検討した³⁾。エゼチミブは肝臓の脂肪化と炎症を変えることなく、肝線維化と肝細胞変性を軽減する一方、耐糖能異常を惹起した。この機序探るため、肝生検サンプルの脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにて解析したところ、エゼチミブは肝臓への飽和脂肪酸蓄積を促進していた。また、肝臓遺伝子発現プロファイルを解析したところ、エゼチミブにより誘導されるSREBP-2のイントロンに由来するmiR-33bが脂肪酸酸化の律速段階酵素CPT-1とインスリン作用を介在するIRS-2の発現を減弱させていた。エゼチミブによるコレステロール吸収抑制はSREBP-2発現を亢進させることで、血清コレステロールを低下させる一方、インスリン抵抗性を高め、脂肪酸酸化抑制により肝脂肪化を改善させない可能性を見出した³⁾。これらの知見は、コレステロール代謝と糖代謝間のクロストークを示唆するものであった。

これまで20年間に亘る連続肝生検研究（118名）からMASLDの肝病理進展に及ぼす臨床因子を絞り込んだ⁴⁾。MASLD肝病理の中でも、肝線維化は、血糖低下と密接に関連しており、肝硬変・肝細胞癌・死亡率といったMASLD予後の強い規定因子である。肝線維化の進展は、糖尿病を有する患者では、BMIではなく、HbA1cの上昇と有意に関連していた。ヒト肝臓のsingle-cell RNA sequencingから得られた既報のクラスターごとの遺伝子を用いたエンリッチメ

ント解析で、肝線維化の進行に伴い、MASLDの炎症・線維化の主座となる中心静脈領域の肝洞内皮細胞（LSEC）遺伝子発現が減弱し、高血糖に伴い、zone2とzone3の低酸素および酸化ストレス応答遺伝子の発現が亢進していることを明らかにした⁴⁾。糖尿病がMASLDの治療標的になるかを、SGLT2阻害薬およびスルホニル尿素薬による1年間のRCTで検討した。両群ともに同等の血糖低下作用を示し、トホグリフロジン群でのみ、肝病理（肝脂肪化・肝細胞変性・炎症・線維化）スコア・肝酵素（AST/ALT/GGT）・体重が有意に低下していた。トホグリフロジンは肝臓の脂肪化、炎症、肝線維化、各スコアをそれぞれ65%、50%、60%低下させた。トホグリフロジンの線維化スコアの改善率は60%であり、既存に報告されたピオグリタゾン（44-46%）・ビタミンE（41%）・リラグルチド（26%）・セマグルチド（32-46%）に比し高い改善率であった⁵⁾。本論文結果が引用され、「NAFLD/NASH診療ガイドライン2020（日本消化器病学会・日本肝臓学会編集）」では、2型糖尿病を有するMASLD患者において、SGLT2阻害薬の投与は肝機能と肝組織を改善させるため投与を提案するという記述が追記された。肝線維化の軽減には減量ではなく血糖降下が独立して寄与した。肝脂肪化が強い症例ほど中心静脈周辺の肝類洞内皮細胞が脱落しており、SGLT2阻害薬によって回復した⁵⁾。

参考文献

- 1) Takeshita Y, Tanaka T, Takayama H, et al. Circulating selenoprotein P levels predict glucose-lowering and insulinotropic effects of metformin, but not alogliptin: A post-hoc analysis. *J Diabetes Investig.* 2023;14(2):230-235.
- 2) Takeshita Y, Teramura C, Kamoshita K, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on serum levels of selenoprotein P and organ-specific insulin sensitivity in humans with dyslipidemia and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2022;13(3):532-542.
- 3) Takeshita Y, Takamura T, Honda M, et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: A randomised controlled trial. *Diabetologia.* 2014;57(5):878-890.
- 4) Sako S, Takeshita Y, Takayama H, et al. Trajectories of Liver Fibrosis and Gene Expression Profiles in Nonalcoholic Fatty Liver Disease Associated With Diabetes. *Diabetes.* 2023;72(9):1297-1306.
- 5) Takeshita Y, Honda M, Harada K, et al. Comparison of Tofogliflozin and Glimepiride Effects on Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Participants With Type 2 Diabetes: A Randomized, 48-Week, Open-Label, Active-Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2022;45(9):2064-2075.

Profile

- 2000年3月 金沢大学医学部医学科卒業
2009年8月 金沢大学大学院医学系研究科地域医療教育学講座特任助教
2012年8月 金沢大学附属病院肝疾患診療連携拠点病院特任助教
2014年5月 金沢大学附属病院内分泌代謝内科助教
2016年8月 WHO(世界保健機関)エイズ部肝炎プログラム医官
2017年9月 金沢大学附属病院内分泌代謝内科助教
2019年11月 金沢大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学准教授
2025年6月 2025年度日本糖尿病学会女性研究者賞

がんの進化機構の解明と予防的治療の構築

Tracing the evolutionary history of cancer to clinical research advance
preventive therapies

金沢大学がん進展制御研究所／ナノ生命科学研究所 ゲノム生物学研究分野
磯崎 英子

はじめに

DNAは生命の根幹を司る最も重要な構成要素である。様々な外的要因（感染症・加齢・紫外線・喫煙など）によってDNAは損傷を受けるが、その多くは緻密な修復機構の働きによって修繕される。しかし、何らかの理由でこの修復機構が正常に機能しない環境では、ゲノム異常が蓄積し、それががんの発生や進行の引き金となる。ゲノム異常には多様な種類があるが、特に細胞の生存や増殖に関わる特定の遺伝子に変異が生じると、それが「ドライバー変異」となってがん細胞の増殖を著しく促進する。2000年以降、こうした遺伝子異常を標的とする分子標的治療薬の開発が進み、がん患者の予後は大きく改善されてきた¹⁾。分子標的治療薬は、臨床試験で8割を超える高い奏効率を示すこともあるが、その効果は永続的ではない。多くの場合、治療開始から数年以内に腫瘍は再燃し、薬剤耐性の獲得が確認される。これは、治療薬による選択圧のもとでがん細胞が変化（進化）し、新たな耐性メカニズムを獲得するためである。この「獲得耐性」の課題を克服し、分子標的薬を長期的に有効な治療手段として確立できれば、がんによる死亡率の大幅な低下が期待される。



薬物治療中における二次的な遺伝子異常の形成と薬剤耐性

がんの生存において、特定の遺伝子異常が重要な役割を果たしていることは、分子標的治療薬の高い治療効果によって明らかにされてきた。興味深いことに、これらの治療薬に対して耐性を獲得したがん細胞では、ドライバー遺伝子に新たな二次変異が生じていることが観察されることがある。また、ドライバー以外の遺伝子に異常が生じ、代替的な生存シグナル（副側経路）が活性化することで薬剤耐性が誘導される場合もある。分子標的治療薬の投与中に再発した患者から採取した腫瘍DNAを次世代シークエンサーで解析すると、点突然変異に加えて、染色体再構成に由来する融合遺伝子の形成など、複雑な遺伝子変化が確認されることがある。こうした融合遺伝子も、薬剤耐性の重要な要因であることが明らかとなった²⁾。薬剤耐性の克服を目指して、より強力な次世代分子標的治療薬の開発が進められてきたが、二次治療以降の腫瘍はしばしば高度な不均一性（heterogeneity）を示し、治療薬が本来の効果を発揮にくくなることが課題となっている。また、副側経路の活性化を抑制する治療戦略では、

複数の薬剤を併用する必要があり、副作用や毒性の問題から、基礎研究では有望であっても臨床応用が難しいケースが少くない。こうした課題に対応するため、近年では次世代分子標的薬を初回治療（一次治療）から導入する戦略が試みられており、実際に生存期間の大幅な延長が報告されている。現在ではさらに、薬剤耐性の発生そのものを未然に防ぐ新たな治療戦略の構築が進められており、がん治療のさらなる進展が期待されている。

治療中に生き残るがん細胞

効果的な薬物治療が行われた場合、腫瘍は急激に縮小するが、その後、わずかに残存する微小な病変が観察されることがある。この残存病変に含まれるがん細胞は、「薬剤抵抗性細胞（drug-tolerant persister: DTP細胞）」と呼ばれている。DTP細胞は、治療薬による持続的かつ緩やかなストレス環境の中で、徐々に遺伝子変異を蓄積し、進化していくと考えられている³⁾。そして、このように多様化したDTP細胞群は、最終的に薬剤に対する耐性を獲得し、腫瘍の再発へと繋がる。したがって、DTP細胞が進化する過程を理解することは、これらの細胞を制御あるいは根絶する新たな治療戦略の構築に直結する重要な課題である。では、治療中にDTP細胞に蓄積する遺伝子異常は、どのようにして生じるのだろうか。近年、ゲノム解析技術の著しい進展により、がん細胞に蓄積する多数の遺伝子変異の起源や原因を推定することが可能となってきた。こうしたアプローチのひとつが「遺伝子変異シグネチャー分析（mutational signature analysis）」である。この手法では、DNAシークエンスから得られる変異情報とその前後の塩基配列に基づいて、非負値行列因子分解（Nonnegative Matrix Factorization: NMF）を適用し、複雑で雑多な遺伝子変異をパターン化・分類することができる。シグネチャー分析を用いることで、がん細胞が治療環境下でどのような進化の歴史をたどってきたのかを明らかにすることが可能となり、薬剤耐性の成立メカニズムをより深く理解する手がかりとなる。

がんのクローン進化における内因性免疫活性とゲノムの不安定化

分子標的治療を受けている患者の腫瘍検体に対してDNAシークエンス解析を行った結果、治療中に単一のがん細胞クローンに遺伝子変異が蓄積し、そのクローンが優勢となって集団を形成し、再発に至っていることが明らかとなつた³⁾。さらに、この検体に対して遺伝子変異シグネチャー解析を実施したところ、薬剤耐性に関与する遺伝子変異に加え、特徴的な変異パターンの蓄積が観察された（図1）。この特徴的な変異とは、DNA配列中のTpCモチーフに存在するシチジン（C）が、他の塩基に置き換わっているものであった。こうした変異シグネチャーは、シチジンデアミナーゼであるAPOBEC（Apolipoprotein B mRNA Editing Enzyme, Catalytic Polypeptide）によって引き起こされる変異パターンと一致しており、治療中のクローン進化の過程でAPOBECの活性が亢進していた可能性が示唆される。APOBECは脱アミノ化酵素活性を持ち、DNAやRNA中のシチジンをウリジンへと変換する機能を持つ。この反応は通常、一塩基除去修復機構（base excision repair）によって認識・除去され、その後ポリメラーゼによって元の塩基が再挿入されることで、ゲノムの安定性が保たれる。APOBECは

本来、ウイルス感染時に外来の核酸を標的としてこれらの反応を誘導し、ウイルスの複製を妨げることで抗ウイルス免疫として機能する内因性防御因子である。しかしながら、APOBECは外来のウイルス遺伝子だけでなく、宿主自身のDNAやRNAを編集してしまう場合がある。通常は修復機構が機能してゲノムの秩序が保たれるが、稀にDNAポリメラーゼのエラーにより誤った塩基が挿入されることがあり、これが遺伝子変異の原因となる。さらに、DNA複製の過程でAPOBECによる編集が生じると、ウリジンを錆型としてアデニン（A）が新たに挿入され、新しいDNA鎖が形成される。その後、元のDNA鎖からウリジンが除去され、相補的にアデニンに対応するチミン（T）が挿入されることで、結果としてシチジンからチミンへの塩基置換（C→T変異）が生じると考えられている。このように、APOBECによる塩基編集とそれに伴うDNA修復エラーは、がん細胞の進化と薬剤耐性獲得の一因となり得る。ゲノムの不安定性は、本来、生が環境に適応するために備えている進化的メカニズムの一つであるが、その作用が過剰になると、しばしば発がんの引き金にもなり得るのである。

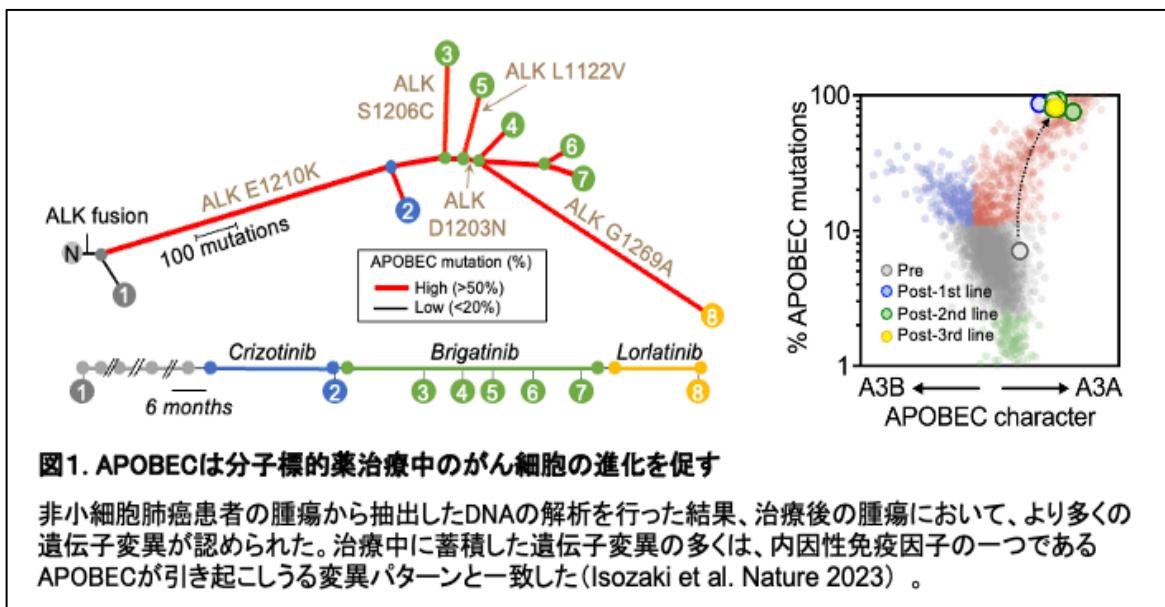


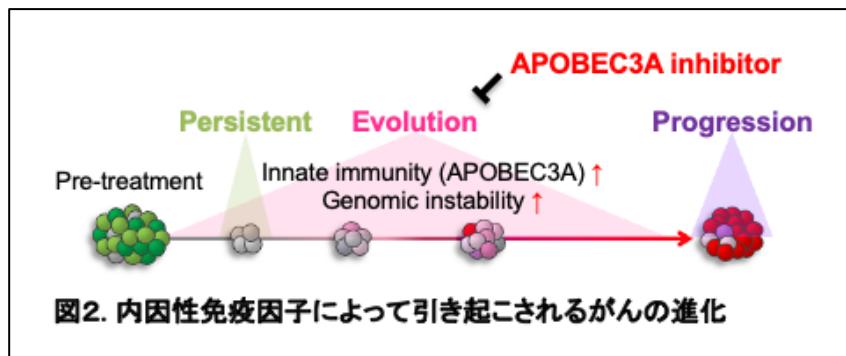
図1. APOBECは分子標的薬治療中のがん細胞の進化を促す

非小細胞肺癌患者の腫瘍から抽出したDNAの解析を行った結果、治療後の腫瘍において、より多くの遺伝子変異が認められた。治療中に蓄積した遺伝子変異の多くは、内因性免疫因子の一つであるAPOBECが引き起こしうる変異パターンと一致した(Isozaki et al. Nature 2023)。

がんの進化を標的とした新たな治療戦略

上述したシグネチャー分析の結果を受けて、APOBECと分子標的薬治療との関連についての検討を行った⁴⁾。細胞株を用いた実験において、薬剤治療中に生存したDTP細胞においてAPOBEC3Aの活性が顕著に上昇していることが確認された。APOBEC3Aを高発現させるとDTP細胞の出現が促進され、ノックアウトするとDTP細胞の出現が抑えられ、耐性化が遅延した。APOBEC3Aをノックアウトしたがん細胞を異種移植したマウスモデルから採取したDTP細胞は、標準のマウスと比べてAPOBECによる遺伝子変異や染色体異常の数が少なく、ゲノムの秩序が保たれていた。分子標的薬治療を受けた42例の非小細胞肺癌患者の網羅的遺伝子解析により、7%以上の患者においてAPOBECによる遺伝子変異の高度な蓄積が確認された。このような症例においては、治療中によって

誘導されるAPOBEC3Aを阻害することで、薬剤耐性を予防する新たな治療戦略が期待されている⁵⁾（図2）。これまでにもAPOBEC阻害剤の開発は試みられてきたが、臨床応用可能な化合物は未だ確立されていない。現在、当研究分野ではAPOBEC阻害剤の臨床応用に向けた創薬研究に加え、がんの発生および薬剤耐性獲得の背景にある進化機構のさらなる解明と、それらを標的とした新規治療法の開発を目指した研究を行っている。



参考文献

- 1) Lynch, T. J. et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 350, 2129-2139 (2004)
- 2) Piotrowska, Z. et al. Landscape of Acquired Resistance to Osimertinib in EGFR-Mutant NSCLC and Clinical Validation of Combined EGFR and RET Inhibition with Osimertinib and BLU-667 for Acquired RET Fusion. *Cancer Discov* 8, 1529-1539 (2018)
- 3) Hata, A. N. et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nat Med* 22, 262-269 (2016)
- 4) Isozaki, H. et al. Therapy-induced APOBEC3A drives evolution of persistent cancer cells. *Nature* (2023)
- 5) Villanueva, M. T. APOBEC3A drives resistance. *Nat Rev Drug Discov* 22, 695 (2023)

Profile

学歴・職歴

- 2002年 摂南大学薬学部薬学科卒業
2002年 岡山大学病院 薬剤部 薬剤師
2012年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
2016年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
2017年 マサチューセッツ総合病院／ハーバード大学医学大学院 博士研究員
2022年 マサチューセッツ総合病院／ハーバード大学医学大学院 講師
2024年 金沢大学がん進展制御研究所 教授
2025年 金沢大学WPIナノ生命科学研究所 教授（併任）

受賞

- 2023年 Publication Award, United Japanese researchers Around the world (UJA)
2020年 Pilot Grant Program Award, Lung Cancer Research Foundation (LCRF)
2020年 Postdoctoral Fellowship Award, MGH ECOR Fund for Medical Discovery (FMD)
2016年 JCA Scholar-in-Training Award, AACR-JCA Joint Conference
2016年 若手奨励賞, 日本肺癌学会
2016年 岡山医学会賞, 岡山大学
2015年 Travel Grant Award, European Society for Medical Oncology (ESMO) Asia
2015年 Presentation Award, 臨床腫瘍学会 (JSMO)

がん治療の未来を創る—医学×異分野融合×橋渡し研究による抗がんsiRNA開発

Tracing Pioneering the Future of Cancer Treatment: Anticancer siRNA Development via Medicine, Interdisciplinary Fusion, and Translational Research

金沢大学がん進展制御研究所
がん分子標的医療開発プログラム 先端がん治療研究分野
谷口 博昭

はじめに

低分子化合物や抗体医薬に続く「第三の治療モダティ」として、核酸医薬の開発は近年急速に進展している。核酸医薬は化学修飾オリゴ核酸を有効成分とし、タンパク質を介さず標的遺伝子に直接作用する点が特異的である。作用機序により、アンチセンスオリゴヌクレオチド (ASO) 、small interfering RNA (siRNA) 、microRNA (miRNA) 、デコイ核酸、アプタマー、CpGオリゴなどに分類され、vutrisiran



(ATTRアミロイドーシス) やtofersen (ALS) など臨床応用されている。一方、がんでは治療標的となる遺伝子異常が半数程度で同定されるにもかかわらず、核酸医薬の応用は限定的である。特に、転写因子や難溶性タンパクなど、従来標的困難であった分子に対しても、mRNA配列を基にした核酸医薬は新たな治療手段となる可能性を有する。本講演では、がん幹細胞性に関与する転写因子PRDM14を標的としたsiRNA医薬の研究開発を通じて、核酸創薬の基礎から臨床応用までの取り組みを紹介する。

siRNA医薬の特性と課題

siRNAは標的mRNA配列に基づいて設計され、高い特異性を発揮する。配列設計では、シード領域のミスマッチ導入や熱力学的調整により、オフターゲット効果を最小限に抑えることが可能である。一方、siRNAは二本鎖で細胞膜透過性が乏しく、単体投与では腎排泄や血中RNaseによる速やかな分解を受ける。これに対し、化学修飾による安定性向上や、脂質ナノ粒子内包、GalNAcによる肝臓送達などのDDS技術が進展しているが、固形がんに対しては、腫瘍の異質性や免疫環境を考慮したDDS最適化が課題である。さらに、細胞内のエンドソーム脱出やArgonaute2へのアクセスを達成するための細胞内動態制御も重要である。

PRDM14 siRNA創薬研究の端緒

PRDM14は精巣を除き正常組織ではほとんど発現せず、乳がん、肺がん、卵巣がん、肺腺がんで特異的に高発現する。また、幹細胞様性、薬剤耐性、転移能、免疫逃避能の付与に関与することから、がん幹細胞性制御因子として注目されている¹⁾⁻³⁾。PRDM14は核内転写因子であり、低分子薬や抗体での直接標的化は困難なため、

mRNAを標的とするsiRNA創薬に着手した。東京大学理学系研究科（程久美子博士）およびRNAi社（名取幸和顧問（当時））と連携し配列設計・剤型検討を進め、さらに東京大学工学系研究科（片岡一則博士）との共同研究により、全身投与可能なDDSの構築を図った。

DDSと製剤開発の進展

PRDM14 siRNAには、RNase耐性、低免疫原性、低オフターゲット性を備えたRNA-DNAハイブリッド型キメラsiRNAを採用した。NCBIデータベースとUi-Teiらのアルゴリズム⁴⁾に基づき高特異性配列を選定し、乳がん細胞株で発現抑制効果を検証した。DDSには、低N/P比でも優れたRNA保護、免疫ステルス性、腫瘍送達能を示す分岐型PEGとポリ-L-オルニチンからなるY-shaped block catiomer (YBC) を採用した⁵⁾。*PRDM14* siRNAとYBCの複合体 (unit poly-ion complex: uPIC) をTNBCおよび肺がんin vivo モデルに投与した結果、uPIC単独で化療剤を上回る抗腫瘍効果を示し、併用群では相乗効果が得られた。転移モデルでも転移巣形成抑制が認められた²⁾³⁾。

非臨床試験と臨床開発への展開

得られた成果をもとに、CROと連携しGLP準拠の毒性・薬物動態試験を実施した。siRNA原薬は海外企業にて、YBCは国内企業に技術移転のうえGMP製造され、治験薬は国内製薬企業にて製剤化された。2020年、NANOMRNA社の支援を得て、がん研究会有明病院（治験責任医師：高橋俊二博士）にてFirst-in-Human第I相治験が開始された。3+3デザインによる用量漸増試験では最大用量0.6 mg/kgでの安全性が確認され、用量制限毒性は認められなかった。血中siRNA濃度は用量依存的に上昇し、非臨床で有効性を示した濃度域に到達した。10例中6例が病勢安定 (SD) を示し、1例はlong SDに近い経過を示した。現在、*PRDM14*発現評価や液性バイオマーカーを活用したコンパニオン診断の開発が進められており、次相試験に向けた層別化戦略の確立が進行中である。

終わりに

核酸医薬は、従来の低分子薬や抗体では標的化が困難であった分子に対して、直接的かつ選択的な介入を可能とする新たな治療手段である。今後は、送達技術の進化や分子標的の多様化、バイオマーカーに基づく層別化医療との連携を通じて、がんを含む多様な疾患領域における核酸医薬の臨床的価値が一層拡大すると期待される。

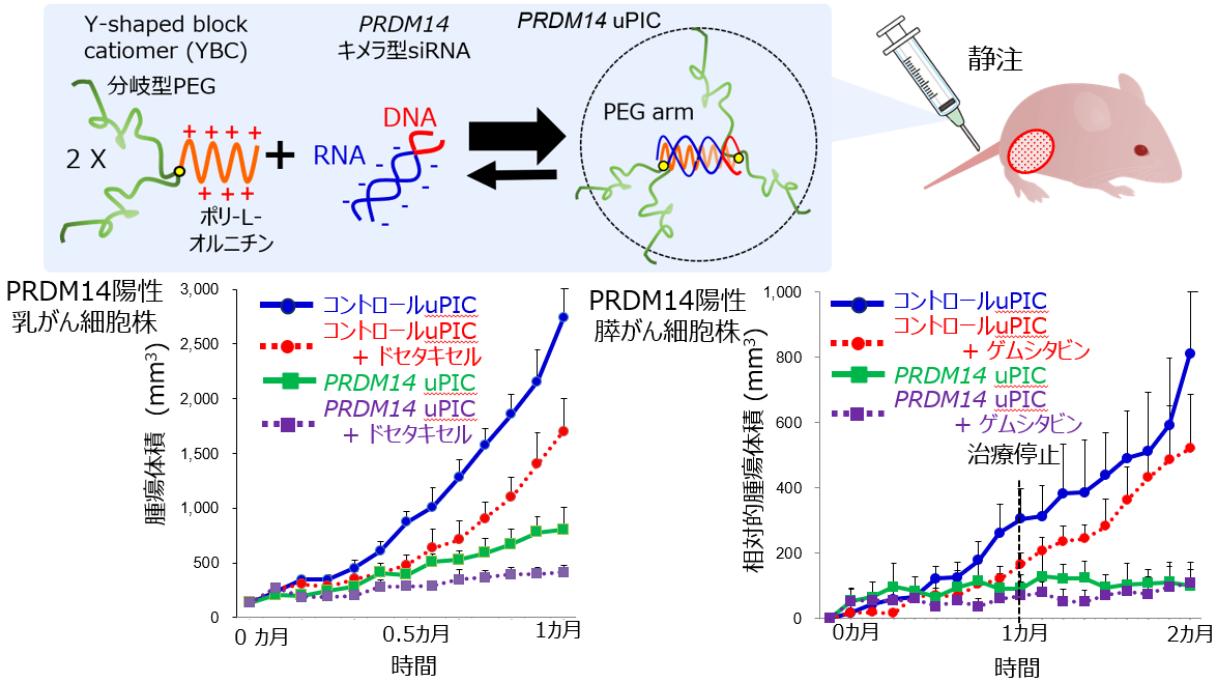


図. *PRDM14*キメラ型siRNAとYBCの複合体である*PRDM14*uPICの抗腫瘍効果

参考文献

- 1) Nishikawa N, et al. Gene amplification and overexpression of PRDM14 in breast cancers. *Cancer Res.* 2007 Oct 15;67(20):9649-57
- 2) Moriya C, et al. Inhibition of PRDM14 expression in pancreatic cancer suppresses cancer stem-like properties and liver metastasis in mice. *Carcinogenesis.* 38(6): 638- 648, 2017
- 3) Taniguchi H, et al. Treatment of primary and metastatic breast and pancreatic tumors upon intravenous delivery of a PRDM14-specific chimeric siRNA/nanocarrier complex. *Int J Cancer.* 149(3):646-656, 2021
- 4) Ui-Tei K, et al. Functional dissection of siRNA sequence by systematic DNA substitution: modified siRNA with a DNA seed arm is a powerful tool for mammalian gene silencing with significantly reduced off-target effect. *Nucleic Acids Res.* 2008;36(7):2136-51
- 5) Watanabe S, et al. In vivo rendezvous of small nucleic acid drugs with charge-matched block cationomers to target cancers. *Nat Commun.* 2019 Apr 24;10(1):1894

Profile

- 2001年3月 札幌医科大学 医学部 医学科 卒業
2001年5月 札幌医科大学附属病院 臨床研修医 (内科学第一講座) (今井浩三教授)
2006年3月 札幌医科大学 大学院 医学研究科 博士課程修了 (博士 (医学))
2007年4月 スペイン国立がん研究センター (がん分子病理部門)
Research fellow (Manel Esteller博士)
2009年4月 札幌医科大学 医学部 腫瘍診療センター 特任助教
2011年7月 東京大学医科学研究所 抗体ワクチン治療寄付研究部門・特任助教
2012年8月 東京大学医科学研究所 抗体ワクチン治療寄付研究部門・特任准教授
2015年5月 東京大学医科学研究所附属病院 抗体ワクチンセンター・特任准教授
2018年11月 慶應義塾大学病院 腫瘍センター (兼) 臨床研究推進センター 特任准教授
2024年8月～ 金沢大学がん進展制御研究所 先端がん治療研究分野 教授
2024年9月～ (兼) 金沢大学附属病院 腫瘍内科長

【受賞歴】

- 札幌医科大学 医学部 大野賞 (首席卒業)
第13回 日本がん転移学会総会 優秀演題賞
第117回 米国消化器病週間 (DDW) 優秀ポスター賞
第25回 日本分子腫瘍マーカー研究会総会 研究奨励賞
第20回 日本癌病態治療研究会 優秀演題賞
第23回 日本がん転移学会学術集会・総会 研究奨励賞
日本DDS学会 第14回 水島賞

動脈硬化とがんの治療薬を作る

Trajectory of Gadfly

東京大学先端科学技術研究センター がん・代謝プロジェクト
児玉 龍彦

2011年にNatureの世界の科学に最も影響ある10人の一人に選ばれましたが、その紹介のタイトルが「Fukushima's Gadfly（福島のアブ）」で、当初それはないだろうと思っておりました。ところが哲学の専門家からGadflyとはソクラテスの弁明の18項で、学者は社会（巨大な馬）を覚醒させるアブであることを象徴する用語として用いられたと聞き驚きました。今回、十全医学会でアブのように飛び回ってきた自分の研究の軌跡を4つの時期に分けてご紹介したいと思います。



第一の時期は、動脈硬化の遺伝子をクローニングしようとした時期です。15歳で高校生物部で枯草菌、大腸菌、ファージの分子生物学の実験に関わり人間の分子生物学を志しました。医学生でリポタンパク質の超遠心分離を学びました。医師になり臨床を変える研究をしたいと思い、動脈硬化の原因遺伝子を求めてMITにわたり、存在が予言されながら実態が不明だったスカベンジャー受容体を精製し、部分的なアミノ酸配列をきめ、cDNAをクローニングしました。帰国してヒトのcDNAをクローニングし、ヒトアテローム性動脈硬化病変の泡沫細胞に発現を証明し、病気への関与を証明しました。

第二の時期は、ノックアウトマウスのラボを作り多数のノックアウトマウスを作る中で、一個の遺伝子では病気は説明できないと考え、先端研に移り、網羅的な遺伝子の解析を始めたことです。血管壁の病変、特に血管細胞のRNAの網羅的な時系列解析からフィードバックの重なりでの遺伝性制御を学びました。血管の内皮細胞をさまざまな因子で刺激すると最も誘導されるのはシグナルを終息させる因子で、これが周期的な転写の波を生み出すこと、それがクロマチン上の転写ファクトリーで統合されることを発見しました。同時にRNA制御をみて薬をスクリーニングし、興和株式会社と共同してリバロとパルモディアの開発に成功し、研究費の心配なく自由な研究のできるシステム生物医学ラボラトリ（LSBM）を発足させられました。

第三は、原発事故が起り、東京大学アイソトープ総合センター長として現地に入り、南相馬市と楢葉町の環境委員会（除染）の責任者となり、測定と除染を進めました。コロナ禍では世田谷方式と言われたPCRの社会実装を進めました。2回とも国会に呼ばれて研究者として発言させていただき、Natureからアブと言われ、大きな社会的反響に大きさに身の引き締まる思いでした。

第四の時期は、国の抗体医薬品プロジェクトの責任者となり、抗体結合薬(ADC)の耐性がんへの治療薬開発を目指したことです。がんにおけるDNA修復の仕組みに注目し、DNAにダメージを与える抗がん剤とDNAダメージ反応の合成致死での治療法を開発しました。従来の最大耐容量を用いる副作用の多い治療法から、必要最小量以下の副作用のないレンジで効果を証明でき、薬剤耐性となつたがんの根治の治療法を開発しています。

これらのことを通じて、生命とは環境の中での多重的なフィードバックの集まりとして維持されていること、遺伝子決定論でなく遺伝子を適応・進化させながら複製し、修復し、機能させているシステムを解明する科学が必要であることを学んできました。

最後に、生成AIの到来を迎えて、現在、信頼できるデータで教育した人工知能の対話型のシステムを開発しています。がんの治療とケアについて、いつでも、誰でも、どこからでも相談できるよう開発した「ランタン」サービスをご紹介し、人工知能の時代に医療従事者としてどのように向き合うか、ご一緒に考えていきたいと思います。

参考文献

- 1) Type I macrophage scavenger receptor contains alpha-helical and collagen-like coiled coils. Kodama T, et al. Nature. 1990. PMID: 2300204
- 2) A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection. Suzuki H, et al. Nature. 1997. PMID: 9069289
- 3) Vascular endothelial growth factor- and thrombin-induced termination factor, Down syndrome critical region-1, attenuates endothelial cell proliferation and angiogenesis. Minami T, et al. J Biol Chem. 2004. PMID: 15448146
- 4) CCupid and Psyche system for the diagnosis and treatment of advanced cancer. Sugiyama A, et al. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2019. PMID: 31827018
- 5) Antibody-mimetic drug conjugate with efficient internalization activity using anti-HER2 VHH and duocarmycin. Sakata J, et al. Protein Expr Purif. 2024. PMID: 37797818

Profile

昭和52年 6月	東京大学医学部付属病院内科研修医
昭和59年10月	東京大学医学部第三内科助手
昭和60年 5月	マサチューセッツ工科大学生物学部研究員
平成元年12月	東京大学医学部第三内科助手
平成 8年 4月~30年 3月	東京大学先端科学技術研究センター 教授
平成23年 4月~29年 3月	東京大学アイソトープ総合センター長 兼任
平成30年 4月~	東京大学先端科学技術研究センター がん・代謝プロジェクトリーダー
	東京大学名誉教授

現在に至る

【受賞歴】

昭和46年 3月	東京教育大学附属駒場高等学校卒業
昭和52年 3月	東京大学医学部医学科卒業 医師国家試験合格
昭和59年 9月	東京大学医学博士