

多段階発がんモデルの提唱と実証及びそれらがもたらしたがん治療への貢献

バート・フォーゲルシュタイン博士 | 1949年6月2日生まれ(71歳)
ジョンズ・ホプキンス大学 教授

ロバート・ワインバーグ博士 | 1942年11月11日生まれ(78歳)
ホワイトヘッド研究所 研究員、マサチューセッツ工科大学 教授

発がん遺伝子とがん抑制遺伝子の発見と、がんの多段階モデルの提唱・検証

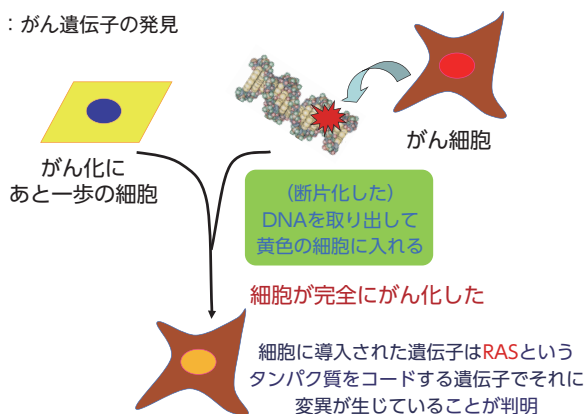
ワインバーグ博士は、ヒトゲノム内に細胞のがん化の原因となる遺伝子が存在し、その遺伝子に変異することによりがん遺伝子へと変換することを発見しました。フォーゲルシュタイン博士は、種々のヒトがん細胞で変異している遺伝子を探索し、がんの原因となる多くの新規遺伝子を単離しました。これらの知見に基づき両博士らは、「多段階発がんモデル」の概念に到達しました。

ワインバーグ博士は、培養細胞への複数のがん関連遺伝子の導入実験によって、フォーゲルシュタイン博士は実際のヒト大腸がんの発症過程の解析を通して、この概念が正しいことを証明したのです。

ワインバーグ博士の研究

ヒトがん遺伝子の研究は、ワインバーグ博士らの画期的な研究成果によって幕をあげました。博士らはがん細胞から取り出したDNAを断片化し、それらのがん化する一歩手前の状態にある細胞に導入しました。すると、その細胞からがん細胞が出現したのです(図1)。がん化

図1：がん遺伝子の発見



した細胞から導入されたDNAを解析すると、それはRASと呼ばれる細胞増殖に必須の遺伝子であり、さらにこのRAS遺伝子に変異が入っていることを見つけました。

正常の(変異のない)RAS遺伝子産物としてのRASタンパク質は生理的な細胞増殖シグナルを受けて活性型に変換されますが、素早く不活性型に戻ることで細胞が過度に増殖しない仕組みを備えています。しかしながら、変異型RASタンパク質は常に活性型として働いて細胞の増殖を促し続けます(車に例えればアクセルを踏みっぱなしの状態(図2))。

この「がん遺伝子」は複数のグループによって同時に発見されましたが、ワインバーグ博士はこの発見をさらに前進

図2：正常型と変異型RASタンパク質の働きの違い

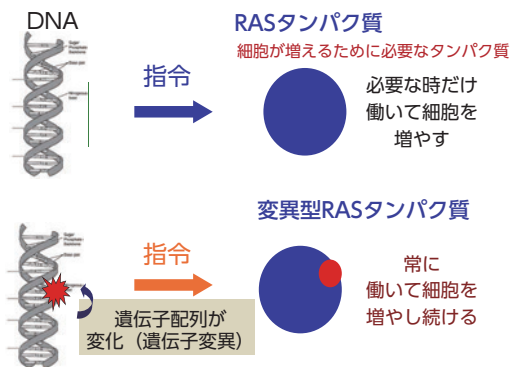
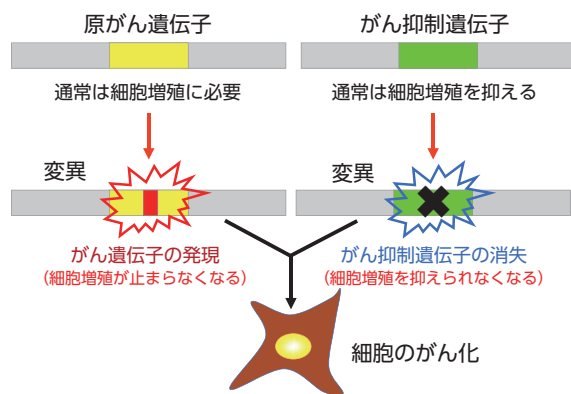


図3：がん細胞の発生：概略



させました。とりわけ、正常初代培養細胞(マウスやヒトの正常組織から単離して試験管内で培養を開始したばかりの細胞)を用いた場合、一つの変異型がん遺伝子導入のみではがん化しないことを見いだす一方、複数のがん遺伝子を組み合わせると発現させることにより正常細胞ががん化することを証明しました。この過程で博士はがん化を促進するがん遺伝子のみならず、がん化を抑制する遺伝子(車のブレーキの役割)の関与も想定し、RBと呼ばれる初の「ヒトがん抑制遺伝子」の単離・同定に大きく貢献しました。すなわち、がんはがん遺伝子の出現とがん抑制遺伝子の消失によって引き起こされる、というパラダイムが確立されたのです(図3)。

フォーゲルシュタイン博士の研究

フォーゲルシュタイン博士は、種々のヒトがん細胞で変異している遺伝子を探索し、がんの原因になると考えられる多くの新規遺伝子を単離しました。その過程で、当時がん遺伝子と考えられていたTP53が実際にはがん抑制遺伝子として機能することを明らかにしました(図4)。

博士は続いて新たながん抑制遺伝子であるAPCの単離を契機に、大腸がんの発症・進展における病理学的変化が特定のがん遺伝子・がん抑制遺伝子変異の秩序だった

図4：正常ながん抑制因子p53(TP53遺伝子産物)の働き

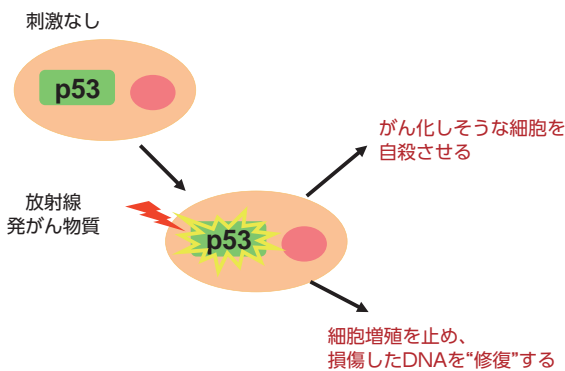
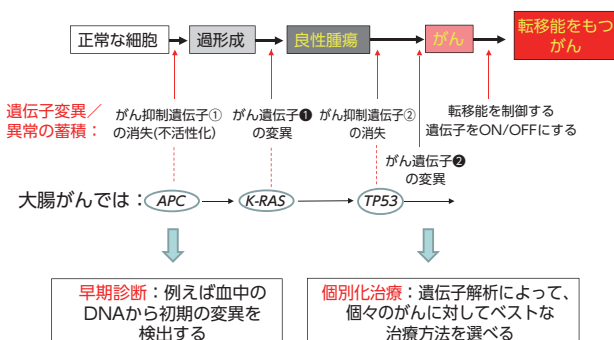


図5：がん化は多段階を経て起こる；模式図



Fearon ER and Vogelstein B (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 61, 759-767.より改編

蓄積と深く関連していることを見いだしました(図5)。博士は実際の大腸がんの患者における発症過程の解析を通して、この概念が正しいことを実証しました。

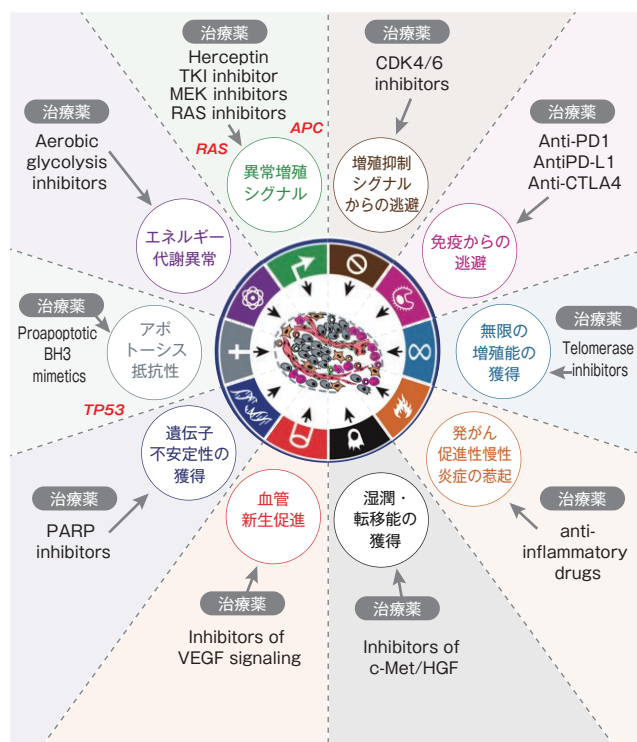
これらの知見に基づき両博士らは、1個の正常細胞に複数のがん遺伝子とがん抑制遺伝子の変異が複数回起こることで、がん細胞へ変化していくという「多段階発がんモデル」の概念の正当性を実証しました。

両博士の研究成果がもたらした波及効果

さらに、ワインバーグ博士はダグラス・ハナハン博士と共に、細胞のがん化とその維持に必要な十分となる10項目の「細胞自律的・非自律的条件(Hallmarks of Cancer)」を(図6)、フォーゲルシュタイン博士は大腸がん発症に具体的に関わる遺伝子変異を記述した「多段階発がん機構(Vogelgram)」を提示しました(図5)。

このような両博士の一連の研究成果は、がんの分子標的を明らかにすることに繋がり、理論に裏打ちされたがん治療法の開発に大きく貢献しました。実際、近年新たに開発されたがん治療薬はほぼ全てと言っても過言ではないほど、両博士が中心になって確立したがん細胞の発生と増殖に関わる基本概念に基づいていることから、両博士の業績の社会への貢献は計り知れないほど大きいといえます。

図6：“Hallmarks of Cancer”の各要素を標的に進められるがん分子標的治療薬の開発



Hanahan D and Weinberg RA (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 144, 646-674. より改編