

## 発がんのメカニズム

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所遺伝子制御研究部門教授

佐 谷 秀 行

（聞き手 大西 真）

**大西** 佐谷先生、発がんのメカニズムについて最近の知見などをうかがいたいと思います。

最近は、がんの発生メカニズムの考え方が以前とだいぶ変わってきているようですが、どのような考え方になってきているのでしょうか。そのあたりから教えていただけますか。

**佐谷** がんはもともと遺伝子の変異することによって起こる病気であることは、かなり前からわかっていたのです。しかし、遺伝子の変異の形というものが実は一通りではないことが最近わかってきました。一つは、ある特定の遺伝子が1つ変異するだけで、瞬く間に正常の細胞ががん化してしまう、そういうメカニズムがあることがわかってきました。こういう遺伝子の変異は、特に正常の細胞をがんにすぐ運んでいくという意味から、ドライバー、つまり運転手のような遺伝子ということで、ドライバー変異と我々は呼んでいます。つまり、ある特定の非常に重大な遺伝子の変異が起こることによ

て、それまで正常だった細胞がそのままがんに変化してしまうタイプのものです。

しかし、このタイプのがんの発生はそんなに多くはないのです。小児のがんや、あるいは造血系のがん、つまり白血病のようながんにはこういったタイプのドライバー変異のがんが多いのですが、大半の高齢者に起こるがんは実はそういう原因ではなくて、慢性的な炎症が原因となって起こります。例えば細菌感染であるとか、ウイルスの感染であるとか、あるいは機械的な長期にわたる刺激、生活習慣病などが原因となって特定の組織に長期にわたって炎症が起こると、組織傷害が起こります。そうすると、傷害を起こした組織が再生を繰り返しているうちに、多数の小さな変異が細胞の中に生じてくる。変異だけではなく、遺伝子の発現も変化してくる。そういったことが多数起こることによって、それまで正常だった細胞が少しずつがんに変化してくるタイプがあることがわかってきて

います。このタイプはどの遺伝子が原因でがんが起こったか明確でないために、実に治療が難しいと考えられています。

**大西** 例えば20年や30年かかってだんだんDNAが傷つけられて、徐々に長い年月でがん細胞になって増殖するというモデルが以前からよく言われていましたね。そういう考え方はこの中に包含されると考えていいのでしょうか。

**佐谷** いわゆる多段階発がん説と前からいわれている、いろいろな遺伝子が段階的に変化していくことによってがんが起こってくるメカニズムです。これは先ほど私が話をした後者に属すると思います。しかし、明らかに前者のタイプ、非常に強烈な遺伝子変異が一発起こることによって、それまで全く正常だった細胞がそのままがんになってしまう。こういうタイプ、いわゆるドライバー変異を持ったがんも存在するため、明確に今後、治療法も変えていかなければいけない。そういうことがわかってきたと思います。

**大西** がんの幹細胞についても、今わかってきているのでしょうか。

**佐谷** 実のところ、20~30年前はすべてのがん細胞というのは同じ性質を持った細胞がただ分裂して出来上がったものだと考えられていました。しかし、今はそうではなくて、がん組織にはすべてのがん細胞をつくるための大

本の細胞が存在する。蜂の巣でいえば、女王蜂に当たる細胞が存在して、女王蜂が多数の働き蜂を生み出していく。そういう構造をがん組織が持っていることがわかってきたのです。つまり、がんには女王蜂に当たる幹細胞が存在して、その幹細胞から大半のがん細胞がどんどん供給されていく。つまり、働き蜂がたくさんつくられていくわけです。

**大西** 幹細胞の段階では遺伝子の変異など、そういうものはわかっているのでしょうか。

**佐谷** 幹細胞ができて初めてがん組織が出来上がってきますので、まず最初に幹細胞が出来上がり、そこから大きながん組織が出来上がってくると考えられます。

**大西** ドライバー変異の悪性といえますか、そういったものには、かなり進行も早いものが多いのでしょうか。

**佐谷** そのとおりです。ドライバー変異は通常は正常の組織の幹細胞、つまり組織をつくるための正常の幹細胞にドライバー変異が入るために、そこからつくられるすべての細胞ががん化していくことになりますから、非常にがんの進行が早い。比較的若い年齢の患者さんに起こるがんはこのタイプだと考えることができます。

**大西** いわゆる造血関係の白血病とか、小児のがんが多いということですね。

**佐谷** そのとおりです。

**大西** ただ、原因遺伝子がわかりやすいので、治療も逆に的が絞りがやすいことはあるのでしょうか。

**佐谷** そのとおりです。標的の遺伝子がわかると、それに合わせた薬剤を用いれば、腫瘍は急激に小さくなることがあります。また、ある一つの細胞に対して効く治療を開発すると、その治療で全体のがん細胞を駆逐することができる。それがドライバー変異タイプのがんだと思います。

**大西** 一方で後者の慢性炎症の場合にはいろいろな遺伝子変異が出ますね。それはどれが原因遺伝子かを見極めるのはなかなか難しいのですか。

**佐谷** そのとおりです。それこそ何ラウンドも戦ったボクサーが、たかさんのパンチを受けて、それで最終的にノックアウトされるように、どのパンチが効いたかわからない。そのために、どの遺伝子に対して薬剤を与えればいかが明確でないために、治療が極めて難しいがんだと考えることができません。

**大西** 薬の選択もなかなか難渋するのですね。

**佐谷** そのとおりです。

**大西** 今、プレシジョンメディスンだと個別医療とかいわれていますが、このあたりは今後どのように進めていったら治療できるのでしょうか。

**佐谷** 大ざっぱに言わせていただく

と、がん組織の遺伝子を検査することが今後基本的な技術になってくると思っています。検査したときに、もしもドライバー変異が見つかったならば、それに合わせた薬剤を患者さんに投与することになります。

そうではなくて、多数の遺伝子が変わっているタイプのがん、これはまだ明確ではありませんが、かなり免疫治療が効きやすいと推測されています。いろいろな遺伝子に変異が入っているために、免疫系細胞にキャッチされやすく、今急激に盛り上がってきている免疫チェックポイント薬などを使用することによって、こういうがんは抑制できてくるのではないかというのが一つの希望的観測だと考えています。

**大西** 分子標的薬というものが最近出てきていますが、いろいろなケースがあるのでしょうか。

**佐谷** そのとおりです。ドライバー変異の場合は、まさに分子標的薬剤がピンポイントにその細胞をやっつけることができるのです。また、後者のような様々な遺伝子変異がある細胞も、共通のシグナルを用いてがんが成長している場合があるので、そこは分子標的薬剤である程度抑制できると考えられます。

**大西** 先ほどの話では、以前、免疫療法の切れ味はそんなによくなかった時代もあったと思うのですが、逆に今は効くケースもあると理解してよいの

でしょうか。

**佐谷** そのとおりです。免疫治療が革命的に進歩して、免疫を抑制する機構を抑えることによって免疫を活性化します。そういう新しいメカニズムがわかりましたので、これからは免疫治療ががん治療の最前線に上がってくると考えられます。

**大西** 具体的にはどのようなタイプのがんで効くことが期待されるのでしょうか。

**佐谷** すでに皮膚の悪性黒色腫には免疫チェックポイント薬が奏効するものがあることがわかっていまして、今後、様々ながんで免疫治療が効果を発揮すると思います。そのためにも、がんの性質を遺伝子レベルで解析して、どのタイプのがんに免疫治療の効果があるか、どのタイプのがんに分子標的治療の効果があるかを明確にする必要があると思います。

**大西** 先ほどの後者のケースですと、生活習慣、喫煙などがありますね。いろいろな物質で起きたがんの治療は、ケース・バイ・ケースなのでしょうけれども、戦略を立てるのがなかなかたいていへんなのでしょうか。

**佐谷** 生活習慣の問題で起こってくるがんは、遺伝子の変異などが多数に起こることもあるので、むしろ予防に力を入れるほうがいいのではないかと思います。

**大西** 生活習慣で、例えば肥満などは欧米ではかなりがんの原因といわれています。日本の過去のデータではまだそれほどでもないように思うのですが、今後増えてくるのですか。

**佐谷** やはり食生活も欧米型になっていますので、肥満などが慢性炎症を引き起こし、それががんの原因になってくると考えられます。

**大西** ありがとうございます。