

放射線科学

放射線医学と分子生物学

中津川 重一

最近、分子生物学・分子医学が盛んに取り上げられつつあり、この延長線上で、将来ほとんど全ての問題が解決されるかのような議論もある。しかし、全ヒトゲノム解析は21世紀初頭になされるだろうが、各々の遺伝子機能の解析には、更に相当の年数を要するであろう。また、各々の疾患の発症、加齢等のメカニズムの問題は更に解決に時間がかかるかもしれない。即ち、現在の分子生物学は、技術的なアプローチの仕方を確立し、古典的な学問で用いられてきたブラックボックスを一つ一つ解明しつつある。しかし、現実には、個々の研究者が関心を持ってスポットライトを当てている舞台に現れる分子・遺伝子の役割を明らかにしつつあるに過ぎない。未だ完全解明には程遠く、新たなブラックボックスを用意しながら、次のステップを待っているという段階であろう。

ただ、研究の過程で、個体発生・分化、形態形成等まで含めた研究がなされ、以前の単細胞における分子生物学での限られたシグナル伝達経路というレベルからははるかに進んでいる。個体が細胞の単なる集合体ではなく、器官組織が発生の段階から系統的に進んでいく過程が、二、三のシグナル伝達経路のカスケードに留まらず、その器官を越えたネットワークさえもが分子レベルで観察されている。特に、個体発生が系統発生を繰り返すという古典的現象における遺伝子発現の推移が様々な遺伝子について経時的に検討されており、近い将来、放射線医学の大きな基礎である形態形成の完全解明がなされようとしている。

他方、放射線診断学は、従来の形態診断だけでなく、functional MRI, PET等を介して機能・代謝診断まで進みつつある。今後、遺伝子診断・治療が進むにつれ、他診療科からの依頼検査の内容にこのような側面のものも増加することが予想される。欧米の放射線医学領域は、手術標本など研究材料を入手しにくい中で、この方向の研究から取り残されていた。しかし、最近遅ればせながら、この分野の研究が進んでおり、例えば、昨年のRSNAでも血管医学における遺伝子治療の研究が受賞する等している。我国の放射線科でも主に、大きな医局等で数年前から、分子生物学への取り組みがなされている。しかし、明確な将来展望の下に推進されている訳ではなく、従来と同様、欧米の後追いにな

りつつある。ここでは、全てのトピックスを追うことは紙面の都合もあり、不可能なので、放射線医学との関連を中心に私なりの概観をしてみたいと思う。

放射線生物学でも、放射線損傷の修復過程との関連で、修復酵素の活性化や細胞周期、アポトーシスに関連した分子並びに遺伝子群とその上流側、下流側に至るカスケードの解明が分子生物学者によってなされてきた。例えば、放射線高感受性で知られる ataxia telangiectasia(AT)の原因遺伝子のクローニングが進む中で、ATM だけでは AT の放射線高感受性を説明できないことが示唆されつつある。即ち、ATM を含むカスケードまた関連した別のカスケードとの相互関係などの完全解明まで、新しいブラックボックスが必要となる。また、DNA repair に関しては発癌、更に悪性進展との関連で興味深い Mismatch Repair も mutator gene、genetic instability などとの関連で目が離せない。

放射線によって誘導されるアポトーシスに関しても、単純な野生型癌抑制遺伝子 P53 だけで説明できないことが証明され、様々な関連分子の関与が明らかとなった。また、P53 と放射線感受性、更には癌治療の予後との関連についても様々な議論があった。我々の、手に因って、細胞と動物レベルで放射線感受性が逆転すること、更に、遠隔転移との関連から、野生形 P53 の発現と長期予後との関連も疑わしいとの結果を得た。単一細胞が人工的に作られた培養皿の表面に接着している状態と細胞外マトリックスなど立体的な構築を形成している状態では、細胞内外のシグナル伝達機構の状態が全く異なるためであろうか。分子レベルでの検討は、培養細胞を用いたものが少なくなく、細胞間相互作用、細胞間質間相互作用など、その環境が特殊であることを十分に踏まえないと、その細胞の遺伝子発現そのものが非常に片寄った状態である可能性を否定できない。従って、その系を用いた signal transduction の検討は in vivo ではあまり意味のないものであるかもしれない。このことから、単純なモデルは打ち破られたと言えないだろうか。逆に、細心の注意を払えば、このような特殊な局面から普遍的な原理を引き出すことは可能であろう。また、臨床においては、各々の症例毎の発症のメカニズムを踏まえた、治療の個別化も必要となる。分子生物学の臨床応用においてはこのような点が重要かもしれない。

我々は、転移阻害による癌治療の成績の飛躍的向上を実現する試みを行っている。しかし、細胞レベルなどで高転移能を語る時、単独或は2、3のメカニズムで浸潤転移能を獲得したモデルを使うことが多い。それは論文にまとめる時に都合がいいからだが、実際このようなモデルで転移阻害剤を応用すると、著しい転移抑制効果が観察される。しかし、臨床に近いと考えられる我々のヌードマウスのモデルを用いると約 80%以下の転移阻害効果しか認められず、生

存期間の延長は大きくなかった。この原因の一つは生体内のホメオスターシスがあるのではないかと考えている。即ち、情報伝達機構のカスケードの途中で遮断しても、バイパスするカスケードが作用するのかもしれない。また、その上流側で遮断することは、腫瘍特異的に作用をさせない限りは、他の生命維持に必要な生物作用をも阻害する可能性がある。

また、**gene targetting** 或は **transgenic mouse** などを用いた研究でも同様なことがある。即ち、単一の遺伝子操作の結果の形質の変化と考えられていることが、実はバイパスカスケードの遺伝子発現の変化によるものも含まれているのではないだろうか。これこそが、ある遺伝子の生理機能の重複性、多様性の少なくとも一部を説明するものと考えている。この意味で、分化誘導療法併用により、**malignant progression** を抑制することが必要であろう。癌の遺伝子治療も分化誘導を念頭に置いたものが、重要かもしれない。

一方、放射線の何よりの特徴は定量性にある。物理量としても生体内での各組織・細胞毎に吸収線量が出せると考えられる。これは、従来、放射線影響研究などで大いに役立った。現在、放射線・温熱・化学療法剤の感受性などが遺伝子操作を用いながら検討されているが、報告毎に結果が違ふことが多いようにみうける。これは正に、遺伝子操作の際の **gene dosage** や **expression level** が、十分に定量的に検討されていないことによるかもしれない。また、細胞周期の同調化なども必要であるかもしれない。このようなことは、古典的放射線生物学の知識があれば、解決の手がかりは容易につかめるものである。

細胞周期の制御に関しても、分子生物学により、大半が解明されたような印象を受ける。発生・分化・増殖などと直結した生物学の正に根底に関わるテーマであるが、同時に放射線治療・化学療法にとっても重要である。そこで、遺伝子治療によって細胞周期を自在に制御することで、癌治療の成績を向上させようとする試みもある。しかし、腫瘍特異的にそのような遺伝子操作が可能であろうか。もし、そうでなければ、全く **therapeutic gain** がないことになる。

即ち、遺伝子治療に関しては、先天性代謝異常などを除いて、病変局所への選択的 **gene delivery** をどのように確立するかという大きな問題が、未だ解決されずに残っている。他にレトロウイルスベクターには分裂中の細胞にしか導入できず、力価が比較的低いなどの、またアデノウイルスベクターには細胞障害性などの安全性の問題以外に免疫抑制状態でないと導入遺伝子発現の持続時間が短いなどの欠点がある。放射線医学との関連では、今後 **gene distribution** などの検討に適当な半減期の核種を選択できる **PET** を利用すれば、より効率的 **gene delivery** システムの検定は容易にできる。また、白血病の他、血管医学領

域では、遺伝子治療 **gene delivery** の問題は無視できるかもしれない。

最近、分子レベルでの脳内情報伝達機構の解明から、情緒の制御までもが実現しつつある。放射線医学との関連では、このような分子の標識を用いた **PET** が実用化がいつされるかが興味深い。また、情緒など従来、画像化が遅れていた面が一挙に進むであろう。また、細胞外の情報伝達機構の画像化は、様々なものが試みられるかもしれない。いずれも、空間分解能の限界の問題、経時的変化がみれるかなど、解決すべき問題も数多い。

他方、私共は 3 年前から、**Biological Approaches to Cancer Treatment (BACT)** 研究会の事務局をさせて頂いている。“遺伝子・細胞が語る癌治療のパラダイムシフト” というコピーを使っている。診療科毎に癌の集学的治療の内容が異なる現状を、最近の分子腫瘍生物学の進歩に照らして、その枠組みを変えて癌治療の飛躍的向上を実現したいとの思いから出発した会である。今後、同じ考え方が少しでも、大きな流れになり、臨床成績が向上すればと考えている。例えば、昨年珠玖教授にモデレーターをお願いし、腫瘍拒絶抗原を利用した **CTL** 療法の可能性を紹介して頂いた。しかし、**effector** 数が 1×10^{12} 個を越えることがない以上、**ET ratio** 数十では **effector** の腫瘍特異的な集中の限度、寿命などから腫瘍細胞数を減少させる手術・放射線治療などの併用が必要となる。また、抗原発現の **heterogeneity** など解明すべき問題もまだあるようだ。

私が 5 年以上前に書いた“癌治療の細胞生物学 プロローグ”の中で触れたいくつかの内容が証明されつつある。例えば、低酸素状態で **malignant progression** が進むとか、**NO** による放射線増感や、手術後に組織修復のためか、**EGF** などが **drainage** 液から確認された。60兆個の細胞から成る生体という宇宙の中の出来事は、ホメオスターシスなど細胞内外の情報伝達機構を介して一つ一つが関連しているが、単純なモデルを作らないと論文としてまとまらない。業績主義の時代にあって、科学の社会における役割と責任に思いを致しながら、かつ、時代に取り残されることなく、全体を見通しながら、研究をすること、これは、極めて困難だが、やりがいのある仕事ではある。私の立場といえば、単なる評論家に終わることなく、この分野に何等かのコミットをすることで、この素晴らしい変遷の時代に何等かの役割を演じられないかと考えている。既に、分子生物学を臨床に応用できる時代に生きるという臨場感に取り付かれているのかもしれない。心して、自分に何ができるのかを自問する正月であった。

(名古屋大学医学部講師・放射線医学教室)