

追悼

Hidesaburo Hanafusa (1929-2009)

花房秀三郎氏 (1929-2009)

David A. Foster & James E. Darnell Jr

Nature/Vol.458(718)/9 April 2009

分子レベルでのがん研究に創造的的刺激と革新をもたらした。

がんの分子基盤は、20世紀末までの40年間に行われた研究で明らかになった部分が大きく、がんの診断と治療はそれによって大きく変容した。この時代の貢献者として数々の業績を残し、多大な影響を及ぼした花房秀三郎氏が、3月15日、79歳で逝去した。1960年代から70年代初頭にかけて花房の行ったRNA「腫瘍ウイルス」の研究によって、これらのレトロウイルスがもつがんの原因遺伝子（現在では「がん遺伝子 (oncogene)」とよばれる）とよく似た遺伝子が、動物やヒトの正常な細胞に存在していることが明らかになった。その後、80年代から90年代にかけて花房らが行ったレトロウイルスのがん遺伝子に関する研究は、正常時には細胞内シグナル伝達を調節している細胞性の遺伝子が、がん細胞では異常な働き方をする仕組みを解明する手がかりとなった。

日本で生まれ育った花房は、大阪大学を卒業後、同大学微生物病研究所を経て、1961年に渡米し、カリフォルニア大学バークレー校のHarry Rubinの研究室で研鑽を積んだ。当時、ウイルスによる正常細胞からがん細胞への形質転換を「フォーカス測定法」（フォーカスとはがん化した高密度の細胞コロニーのこと）を用いて定量的に調べる方法が、同大学のHoward Teminによって開発されたばかりだった。Rubin研究室に在籍中に花房が発表した諸論文は、がんの原

因を説明する「がん遺伝子仮説」の基礎を築いた。

Peyton Rousがニワトリの肉腫からラウス肉腫ウイルス (RSV) を初めて発見したのは、1911年のことである。Rubinと、同研究室のポスドク研究員だったPeter Vogtは、RSVの試料に別のウイルスが混在していることを見つけ、これをラウス関連ウイルス (RAV) と命名した。Rubinは花房に純粋なRSVの単離を試みるよう指示し、その作業のなかで花房は、RSVが「不完全」なウイルスであることを発見した。つまり、正常細胞をがん細胞に形質転換させる能力はもっていたが、自己複製に必要な遺伝要素が欠けていたのである。花房とRubinは、RSVに感染しているながら感染性のウイルスを生じない形質転換細胞を単離した。RAVは、RSVの複製に必要なウイルス性遺伝子を供給する「ヘルパー」ウイルスだった。その見返りとして、がん化を起こすRSVは宿主細胞の増殖を促進し、ウイルス複製に必要な成分を生産させてRAVを助けていた。これによって、この2種のウイルスが一緒に増殖する理由が説明できた。形質転換能のないRAVはRSVなしでも複製できること、また、RSVはRAVなしでも細胞を形質転換させられることから、RSVには、ウイルス複製に不要だが細胞の形質転換や腫瘍増殖を起こす遺伝子が1個または複数あると考えられた。形質転換を起こす

がん遺伝子の存在を明確に示した研究は、これが最初だった。

1966年、花房は米国ニューヨーク市の公衆衛生研究所に移り、自身も著名なウイルス学者であった妻の照子とともに研究室を立ち上げ、1973年にはアップタウンにあるロックフェラー大学に移った。この頃までには、RSVの形質転換能を担う領域が特定されており、その領域にある遺伝子は「sarcoma (肉腫)」にちなんで「src」と名づけられていた。花房およびVogtの長きにわたる研究を礎として、花房の研究チームは1977年に、形質転換能を欠損したRSV変異株が宿主細胞から形質転換能を獲得できることを示す有名な論文を発表した。回収されたウイルスではsrc遺伝子が完全に回復していた。この成果が出される前年の1976年、Michael BishopとHarold Varmusそれぞれの研究チームが、ウイルスのsrc遺伝子の塩基配列が非感染細胞の塩基配列に似ていることを示す重要な論文を発表していた。形質転換能を欠損したウイルスが宿主細胞から形質転換活性をもつsrc(後に変異していることが明らかにされた)を再獲得したことから、ウイルスによる腫瘍形成をもたらす塩基配列は、細胞の遺伝子が捕捉され変異したものであることが確認された。この研究により、花房は、BishopおよびVarmusとともに1982年のラスカー賞を共同受賞した。

その後、ほかのさまざまな研究室で行われた研究により、有名なrasがん遺伝子など、形質転換能をもつレトロウイルスによって捕捉され変異した細胞性遺伝子がほかにも同定された。こうした研究はすべて、形質転換性レトロウイルスがもつがんの原因遺伝子が、正常な細胞性遺伝子の変異したものの(通常は過剰に活性化したもの)だという仮説を裏づけていた。1982年、ヒトのがん細胞から単離されたDNAが、それだけでマウスの培養繊維芽細胞を形質転換させられることが発見された。ヒトのDNA中に存在していたこの遺伝子は、もともとレトロウイルスのがん遺伝子「ras」とされていた変異型の遺伝子だった。

1980年代に入って、花房の研究は、ウイルスのがん遺伝子がコードするタンパク質の構造と機能に軸足を移した。この頃までに、src遺伝子の産物がタンパク質キナーゼ(リン酸化によってほかのタンパク質を調節する酵素)であり、それがアミノ酸のチロシンに特異的に作用することが明らかになっていた。1982年、花房の研究グループは、藤波肉腫ウイルスとそのがん遺伝子fpsの塩基配列を発表した。fpsも、srcと同様にチロシンキナーゼをコードしている。fpsの塩基配列解読により、fpsとsrcの類似性が明らかになった。この点に目をつけたTony Pawsonは、fpsの塩基配列の中にあるsrcの一部と相同的な領域を特定した。それが、現在では有名なsrc相同性ドメイン「SH2」である。この発見の重要性が明ら



かになったのは、CT10形質転換性レトロウイルスがもつcrkがん遺伝子が、SH2と、もう1つのsrc相同性ドメインである「SH3」の2つのドメインのみから成る小さなタンパク質をコードしていることを、花房らが発見したときだった。

さらに1990年代初頭、花房らは、PawsonおよびBruce Mayer(花房研究室を経てDavid Baltimore研究室に所属)とともに、SH2ドメインがチロシンリン酸化に依存してタンパク質と結合することを示した。この知見は、タンパク質のチロシンのリン酸化に応答して誘導されるタンパク質間相互作用を、分子レベルで説明するものだった。この研究とそれに至るすべての業績に対し、花房は1993年のゼネラルモーターズ・スローン賞を受賞した。

生涯の協力者であった妻の照子を若くして1996年に亡くした花房は、1998年にロックフェラー大学を去って大阪バイオサイエンス研究所の所長となり、腫瘍形成の研究に貢献し続けながら、日本の若い研究者たちに創造的的刺激を与えた。同研究所を退職したのは2008年のことだった。

花房は、がん研究がかつてないほど進んだ時代に後世まで残る貢献をしただけでなく、大学院生やポスドク研究員を数多く育て上げ、その多くがそれぞれすぐれた研究業績を積み重ねている。花房秀三郎の研究者としての経歴は長く、数々の輝かしい業績を残した。しかし、彼の残した最大の遺産はおそらく、その聡明さや人間的温かさ、控え目な支援を慕って集まり、彼に創造的的刺激を受けて巣立って行った研究者たちだろう。 ■

David A. Foster, ニューヨーク市立大学ハンター校 (米)
James E. Darnell Jr., ロックフェラー大学 (米)