

トランスレーショナルリサーチの熱き伝道師

Talking up translation

DANIEL CRESSEY 2010年1月28日号 Vol. 463 (422-423)

Alan Ashworth は、驚くべき速さで、抗がん剤を実験室から患者の元へ送り届けた。
基礎研究の成果を臨床に応用するトランスレーショナルリサーチに情熱を注ぐ、
この「伝道師」取材した。

この記事の主人公 Alan Ashworth は、ロンドンの英国がん研究所 (ICR) に所属している。彼のオフィスの前の壁には、新聞の切り抜きが所狭しと貼り付けられている。そこから、1枚のラミネート加工を施した短い記事が、はらりと落ちた。それは、英国の有名なタブロイド紙 *The Sun* の切り抜きで、2000年に掲載された、がんを研究する遺伝学者たちを讃える社説だった。そこには、誇らしげにこう書かれていた。「彼らは疑いなく、世の中で最も重要な人々である。がん研究所の Alan Ashworth 教授をはじめとする研究者は、がん治療の研究に心血を注いでいるのだ」。

2009年、Ashworthの研究は、*The Sun* よりちょっと控えめだが、医学ジャーナル *New England Journal of Medicine* (NEJM) の社説で、再び称賛された¹。NEJMは、Ashworthの発見をもとに行われたある研究について、こう書いている。「読者の皆さんは、小規模でまだ初期段階にすぎない臨床試験を記事として取り上げた編集部の決断に、驚かれるかもしれない。しかし、この臨床試験は、単なる研究成果として重要なだけでなく、抗がん剤開発に新たな方向性を指し示すものとなるだろう」。

Ashworthが、タブロイド紙から学術ジャーナルまで、各方面からこのように称賛されたのはなぜか？ 彼が、基礎研究の成果を臨床での治療に導入する「トランスレーショナル医学」に、大きな業績を残したからである。彼は、わずか

15年足らずで、主要ながんリスク遺伝子である *BRCA2* に関する初期研究から、この遺伝子の生物学的特性の情報に基づく有望な抗がん剤の開発にかかわるところまで到達した。「彼の研究はまさしく、基礎研究の成果を臨床に応用するのに成功した模範例なのです」と、英国がん研究所の Julian Downward は話す。

Ashworth自身は、「トランスレーション (転換)」よりも「インテグレーション (統合)」という言葉のほうを好んで使っており、こうしたアプローチを、2010年前半に着工予定の分子病理学センターの中心理念の1つにしたいと考えている。このセンターは、2000万ポンド (約26億円) の費用をかけて2012年に完成する予定で、完成後は Ashworth がリーダーに就くことになっている。彼は今や、インテグレーションリサーチの「伝道師」であり、将来の臨床応用を考えずにがんの基礎研究をする人々を非難するまでになっている。「このインテグレーションアプローチをすべての研究者に実践してもらいたいんだ」と彼はいう。

しかし、Ashworthにとってはたやすくできることでも、ほかの人にとっては非常に難しいのだ。彼は自分の成功の力ぎは、基礎生物学の徹底的な理解、こうと決めたら応用に成功するまでやり通す強い気持ち、そして、少々^{ひらめ}の閃きだったと話している。しかし他の人々によれば、研究への意欲、人間としての魅力、そして「インテグレーション」に必要な専門家ネットワークを構築するため

に他人を説得する能力といった点でも、Ashworthは際立っているという。「彼の大きな功績の1つは、普段は互いにあまり接する機会のない研究者たちを、このように実際に統合したことです」と Downward は語る。

1980年代、Ashworthがロンドン大学ユニバーシティカレッジで生化学のPhDを取得しようとしていたころ、分子生物学は「まさに遺伝子クローニングの胎動期」だった。彼は1990年代に Mike Stratton の研究室に入ったが、それは彼がクローニングに優れていたからだ。Strattonは当時、サットンの英国がん研究所におり、遺伝子 *BRCA2* が第13染色体上の狭い領域に位置することを明らかにしたばかりだった²。*BRCA2* は *BRCA1* とともに、乳がんリスクを決める重要な遺伝子であることがわかっていった。

自分は「*BRCA2* のクローニングを行う助っ人」として雇われたのだと、Ashworthは話す。彼自身も、自分が十分に助っ人になれると確信していた。1995年4月、ジャンキーな安ランチをとりながら、Ashworthは、*BRCA2* が1年以内にクローニングできるだろうと予想し、数人の同僚の目の前で、それについてナブキンに走り書きした。実際にはクローニングには、1年も必要としなかった。その年の12月、彼らは *Nature* に *BRCA2* の同定を発表したのだ³。

Ashworthは、最初の被験女性の *BRCA2* に変異があるかどうか検査した



Alan Ashworth が、BRCA2 は 1996 年までにクローニングされるだろうという予測を書いたナプキン。書いたのは 1995 年 4 月のことだった。

することからスタートしなければならなくなったんだ」と Ashworth はいう。1999 年、彼は英国がん研究所のブレイクスルー乳がん研究センターの所長に任命され、ここで患者や医師たちと間近に接するようになった。

“ダブル・ジョパディー”

Ashworth は、変異した BRCA2 遺伝子が、細胞をがん化しやすくさせるだけでなく、がん細胞を狙い撃つ作用もあるのではないかと考えるようになった。そこで研究チームが目を付けたのが、遺伝学の「合成致死性」という概念である。これは、単独の変異では致死的でないが、複数の変異が同時にあると致死的となって細胞が死ぬことを意味する。研究チームは、変異型 BRCA2 遺伝子をもつがん細胞は、もう 1 つの DNA 修復機構に依存しているのではないかと考えた。もしそうなら、この第二の修復機構を阻害すれば、がん細胞を死に追い込めるはずである。

この考えを確かめる機会は、突然訪れた。「その日、僕はパブで“あいつ”に会った。“あいつ”はいくつかの薬剤を僕に教えてくれたんだ」と Ashworth は振り返る。“あいつ”とは、ケンブリッジ大学（英国）で DNA 修復を研究している Steve Jackson だった。当時 Jackson が立ち上げた KuDOS Pharmaceuticals 社は、オラパリブという薬剤を開発していた。この薬剤は、DNA 切断箇所の修復に必須の酵素であるポリ (ADP- リ

ボース) ポリメラーゼ (PARP) を阻害する。Jackson と Ashworth は酒を飲みながら、Jackson の「PARP 阻害剤」が BRCA2 変異細胞の第二の修復機構を阻害できるかどうか、やってみようと思いついた（次ページ図参照）。

「これには数か月もいりませんでしたね。PARP 阻害剤が Ashworth の研究所に届いて数週間も経たないうちに、ものすごい成果が出たという報告が届きましたから」と Jackson はいう。Ashworth の研究チームは 2005 年の論文で、Jackson の PARP 阻害剤オラパリブを投与すると BRCA2 変異細胞が死ぬことを *Nature* に報告した⁵。ちなみに、当時シェフィールド大学（英国）にいた Thomas Helleday の研究チームも、Ashworth たちと同じ知見を同時に *Nature* に発表した⁶。

Ashworth は、オラパリブの臨床試験においても、先陣を切った。このときオラパリブは既に、新薬に必要な安全性や法的規制の初期ハードルの多くをクリアしていた。しかし、ヒトでの臨床試験にはほかにも困難な問題がある。知的財産権の問題、資金調達、そして煩雑なお役所関係の書類手続きなど……。こうした煩わしい諸問題が、トランスレーショナルリサーチをする者の意欲をそいでしまうのだ。

臨床試験を開始する時には、Ashworth は既に、乳がん研究センターや近隣の病院を介して臨床専門医と連絡を取り合っていた。彼は楽観的に、重要

ときのことを振り返る。彼女はがんの家族歴があるため、予防的乳房切除を受ける予定だった。しかし、検査結果は陰性と出たので切除手術は中止になった。「そのとき初めて、自分の得意とする研究を患者の利益に結びつけることができた実感したよ」と彼はいう。

1990 年代末には、Ashworth は英国がん研究所で研究チームを指揮しており、がんになりやすくなる変異型 Brca2 遺伝子をもつマウスを既に開発していた⁴。いくつかのグループによる研究で、この遺伝子は、相同組み換えという DNA 損傷の修復過程にかかわっていることが明らかになった（次ページ図参照）。この遺伝子に変異が生じると、DNA 損傷による切断箇所が蓄積し始め、細胞のがん化リスクが高まる。「根本からすべてを一新して、DNA 修復を解明

なのはさまざまな分野の人の話を聞くことだったと話す。「そうすることで、彼らがやっていることをきちんと理解できたんだ」。Ashworthが成功をおさめた一因は、どんなときにも親しみやすく、スーツが似合わない研究者という、彼の雰囲気にあるのかもしれない。Downwardは、「彼が成功したのは、普通の臨床医や製薬企業の社員のように、きちっとスーツを着たお堅いイメージからちょっと外れていたせいもあったかもしれません」という。

“殺しの代理人”

その結果行われた第I相臨床試験では、被験者60人のうち23人がBRCA遺伝子の一方に変異をもっていた。その23人にオラパリブを投与後すると、12人でがん進行が4か月以上みられないなどの「臨床的有益性」が確かめられた⁷。この結果、合成致死性に基づく治療は非常に有望視され、NEJMの社説でも抗がん剤の新しい方向性として取り上げられて、がん研究界は騒然となった。現在は、2006年にKuDOSを買収したAstraZeneca社がオラパリブの研究開発に当たっており、アメリカ臨床腫瘍学会(ASCO)の2009年度年会で発表された第II相臨床試験の結果は、最大投与量を服用した患者の3分の1以上が

腫瘍に何らかの好転がみられたことを示していた⁸。Ashworthは「この治療法の有効性を確信しているよ」という。オラパリブは、ほかのDNA修復異常のあるがんに対しても有効かもしれない。実際、2009年にAshworthらは、PTEN遺伝子に変異のあるがん細胞に対しても、PARP阻害剤が致死作用をもつことを示した⁹。PTENは、がんでも最も高頻度で変異している遺伝子の1つである。

Ashworthは、基礎研究と臨床応用を結びつける、彼のインテグレーションリサーチのもう1つの例についても話してくれた。Ashworthらは、BRCA変異腫瘍が、現在主要な抗がん剤の1つであるシスプラチンなどのプラチナ製剤に対して抵抗性をもつようになることから、PARP阻害剤にも耐性が生じるかどうかを検証した。すると、変異型BRCA2が欠失を起こすと薬剤耐性が生じて、DNA修復機構を回復してしまうことが明らかになった。これは、場合によってはPARP阻害剤をほかの治療法と併用する必要があるということを意味している。この成果は、他の研究チームとの連報として、Natureに掲載された^{10,11}。

Ashworthの熱心さは、ほかの人々をも動かす。「僕はね、実験室から生まれた研究成果が実際に患者の利益になるかと思うと、本当にうれしいんだ。ほか

の研究者だってきっとそうした気分を味わいたいと思ってるよ」と彼はいう。Ashworthが心に思い描く未来は、すべての腫瘍を、それぞれの明確な遺伝学的特徴によって狙い撃ちする治療を行うことである。今ではそのビジョンに向かって、多くの研究者が尽力している。彼は新設される分子病理学センターで、試験予定の治療法の効果が最も期待できる患者を見極めるために、患者の遺伝子レベルや分子レベルのプロファイルを収集しようとして計画している。

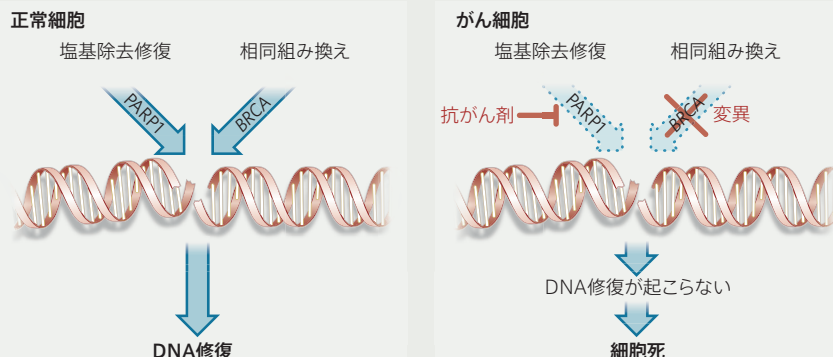
またAshworthは、乳がんの遺伝的要因や環境要因を調査するプロジェクト「Breakthrough Generations」の運営にも深くかかわっている。この調査は、英国人女性10万人を対象としており、プロジェクト開始時に、英国がん研究所とブレイクスルー乳がん慈善事業から1200万ポンド(約15億6000万円)の資金援助を受けた。計画では、今後40年をかけて詳細な医療情報を集め、がんの詳細な原因解明と予防の向上をめざしている。

現在のAshworthは基礎研究にちょっとした安らぎを見いだしている。「政治がらみのハイレベルな問題よりも、実験データを見るほうがホッとするよ。実験に立ち会っているときこそ、気持ちが高まるんだ。そのうえすばらしい成果の手がかりなんかあったりしたら、もうワクワクしてたまらないね。僕のことを興奮しすぎだという人もいるけどね」とAshworthは語っている。

(翻訳: 船田晶子)

合成致死性

正常な細胞では、DNAの損傷箇所の塩基は塩基除去修復機構によって除去される。この機構では、相同組み換えによって、損傷したDNA部分を完全な無傷のコピーで置き換える。がん細胞は、BRCA遺伝子の1つが変異して、これらの修復機構の1つを失っている場合があり、PARP1阻害剤によって第二の修復機構を抑制すると、がん細胞は死ぬ。



Daniel Cressey は、Nature ロンドンオフィスを活動拠点とするリポーター。

1. Iglehart, J. D. & Silver, D. P. N. *Engl. J. Med.* **361**,189-191 (2009).
2. Wooster, R. et al. *Science* **265**, 2088-2090 (1994).
3. Wooster, R. et al. *Nature* **378**, 789-792 (1995).
4. Connor, F. et al. *Nature Genet.* **17**, 423-430 (1997).
5. Farmer, H. et al. *Nature* **434**, 917-921 (2005).
6. Bryant, H. E. et al. *Nature* **434**, 913-917 (2005).
7. Fong, P. C. et al. *N. Engl. J. Med.* **361**, 123-134 (2009).
8. Tutt, A. et al. *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)* **27**, CRA501 (2009).
9. Mendes-Pereira, A. M. et al. *EMBO Mol. Med.* **1**, 315-322 (2009).
10. Edwards, S. L. et al. *Nature* **451**, 1111-1115 (2008).
11. Sakai, W. et al. *Nature* **451**, 1116-1120 (2008).