

平成 24 年度学術賞受賞者 <臨床領域>

森 正 樹 博士

昭和31.3.20生

大阪大学大学院医学系研究科 消化器外科 教授

研究業績 消化器癌の癌幹細胞の解明
Cancer Stem Cell Research of Digestive Organs

森正樹博士のプロフィール

森正樹博士は鹿児島県奄美大島に生まれ、中学・高校を鹿児島市のラ・サール学園で過ごした後、九州大学医学部に入学しました。1980年に卒業後は外科医を志し、九州大学第二外科（井口潔教授）に入局しました。外科修練の後、病理学教室において、遠城寺宗知教授、岩下明德先生の指導のもと、大学院生として消化器癌の病理学的研究を行いました。

大学院終了後は再び外科教室に戻り、多くの手術を担当しました。自分で手術した癌の病理標本を自分で検鏡するうちに、癌細胞の形態の多様性をもたらす機序や癌の成り立ちをより深く分子レベルで研究したいとの思いが強まりました。このため、1991年から米国ハーバード大学に留学し、癌の悪性度に関する遺伝子の同定に従事しました。

1992年に帰国後は再び九州大学第二外科（杉町圭蔵教授）で手術と診療に従事し、研究は夕方から深夜と週末に行っていました。1994年に九州大学生体防御医学研究所付属病院外科に異動しましたが、外科医と研究者の二束のわらじを履き続けました。1997年から消化器癌の癌幹細胞研究を開始しましたが、これには三つの理由がありました。一つ目は同じように手術しても再発する患者さんとしなない患者さんがいること、二つ目は抗癌剤の効果は一時的で、なかなか根治に至らないこと（これは抗癌剤に効きやすい癌細胞と効きにくい癌細胞が存在することを示します）、三つ目は白血病で幹細胞が同定されたことです。白血病の幹細胞は白血病の大元で、抗癌剤耐性や再発に関与することが示されたため、同様のことが、消化器癌でもあるであろうと確信したことで、この研究を開始し、今回の受賞につながりました。2008年には大阪大学の旧第一外科講座、第二外科講座の発展的改組により消化器外科学講座が発足し、その教授に選任されました。現在は100名近い医局員とともに臨床・研究・教育に邁進しています。中学・高校・大学とサッカーを続け、現在も大阪大学医学部サッカー部の部長を務めている大のサッカーファンです。外科学も癌研究も世界で活躍しつつある日本サッカーに負けられないように、がんばっているところです。

（文責 岸本忠三）

「消化器癌の癌幹細胞の解明」の業績のあらまし

従来からヒトの白血病細胞には新たに白血病を作る能力のある細胞と無い細胞が混在することが知られていました。前者は癌の源となる細胞で「癌幹細胞」と考えられています。しかし癌のなかで最も多い消化器癌においては癌幹細胞の存在が明らかではありませんでした。癌幹細胞は、抗癌剤治療後に癌が一旦縮小するものの、その後再び増殖する再燃や、転移・再発に関与すると推察され、癌が難治である理由の一つと考えられています。そこで森博士はその同定と治療法開発を目指した研究を行い、以下の成果を得ました。

1) ヒト大腸癌、肝臓癌に自己複製能と多分化能を有する癌幹細胞が存在することを初めて示しました。大腸癌ではCD133(+)/CD44(+), 肝臓癌ではCD13(+)/CD44(+), 両癌種で現される細胞が腫瘍形成能、多分化能、抗癌剤耐性能を示し、癌幹細胞であることを明らかにしました (*Stem Cells*, 2006; *J Clin Invest*, 2010; *PNAS*, 2010; *J Clin Oncol*, 2011)。

2) 大腸癌幹細胞に特徴的に発現する遺伝子を同定しました。そのうちの一つはPLS3で、これは細胞の上皮・間葉移行を誘発し、転移・浸潤能を増すことから、癌幹細胞の転移機構に重要です (特許取得WO2010123124-A1, *Cancer Res*, in press)。もう一つは新規分子PICT1であり、これはp53を制御すること、固形癌の癌幹細胞で発現亢進し、予後へ強い影響を与えることを明らかにしました (*Nat Med*, 2011)。

3) 以上の癌幹細胞の同定と性状解析に加え、癌幹細胞を治療標的とする方法を探索しています。現在までに癌幹細胞を標的とした場合、格段に治療成績が上がることを示しました。すなわち、マウスに移植したヒト肝癌は抗癌剤単独より、抗癌剤にCD133阻害剤を併用することで格段に高い治療効果を示しました。これによりCD133(+)/癌幹細胞を標的とした新たな治療法確立への道筋が示せました (*J Clin Invest*, 2010)。またさらに、癌幹細胞にiPS遺伝子を導入すると癌細胞の類正常化が起こることより、癌の新規治療法の一つになる可能性を示し (*PNAS*, 2010)、これを癌治療に臨床応用するためのiPS作成技術としてmicroRNAのみによる新規方法を確立しました (*Cell Stem Cell*, 2011)。新しいiRNA医薬品による癌幹細胞のリプログラミング技術の確立と、その癌幹細胞の分子制御への応用は癌の冬眠療法にもつながると期待され、副作用軽減の観点からも注目を集めています。このように森博士による研究成果は消化器癌の治療にブレイクスルーをもたらすもので、今後一層の発展が期待されます。

(文責 岸本忠三)

略 歴

- 1980年 九州大学医学部卒業
- 1986年 九州大学大学院修了
- 1986年 九州大学医学部助手
- 1991年 米国ハーバード大学留学
- 1994年 九州大学生体防御医学研究所助教授
- 1998年 九州大学生体防御医学研究所教授
- 2008年 大阪大学大学院消化器外科教授
- 2010年 日本医師会医学賞