

## 平成 24 年度学術賞受賞者 <基礎領域>

### 村上 善 則 博士

昭和33.5.14生

東京大学医科学研究所 教授

**研究業績** 細胞接着とがんの進展に関わる新規情報伝達経路の研究  
Analysis of a novel signaling cascade involved in cell adhesion  
and tumor progression

### 村上善則博士のプロフィール

村上善則博士は大阪市の生まれ、10歳で豊かな自然に囲まれた松山市に移り、愛光高校から東京大学医学部に進みました。中学高校時代は駅伝の選手として活躍しましたが、この頃からすでに、将来は病気の中で一番恐ろしいがんに立ち向かう仕事がしたいと念じていたそうです。

大学4年の夏、6週間の基礎実習で東京大学医科学研究所に滞在したことが、今回の受賞のきっかけとなりました。卒業迄の3年間、講義の後、医科研に通い、黒木登志夫助教授（当時）にがん研究の手ほどきを受け、研究の魅力に取りつかれました。1983年、卒業後は消化器内科に進みました。がんが日本人の死因の1位に躍り出た時代で、共に闘い亡くなっていく多くの受持ち患者に接し、固形がんを根本的に治したいという強い思いが芽生えました。当時、臨床教室にも、がんの遺伝子研究が、まさに黒船の如く押し寄せていました。がんの原因遺伝子を突き止めたい一念で、1985年、国立がんセンター研究所に移り、私が部長を務めていた腫瘍遺伝子研究部で、本格的な遺伝子研究を開始しました。丁度我々の研究部が、遺伝子変異を見つけるためのこれまでには知られていない原理での方法、SSCP法を開発した頃で、その揺籃期から世界中で使われるようになるまでの研究過程を、ともに楽しみ、充実した期間を過ごしました。

1992年、ヒトゲノム学の創始者の一人、米国ユタ大学のR. White博士の下に留学し、赫々たる業績に甘んじず、新たな遺伝子単離法の開発に情熱を注ぐWhite博士の姿に感銘を受けました。1994年に帰国、肺がんを対象として、既存の手法では追い詰めることのできない原因遺伝子を捕まえる研究を開始しました。そして、新しい方法を開発することにより、2001年、欠落することが、肺がんの大きな原因と考えられる遺伝子CADM1を突き止めました。さらに研究を進めてゆくと、この遺伝子で作られる蛋白質が、白血病の一種では全く逆の作用で細胞がん化に関係していることを突き止め、自然の仕組みの奥深さに改めて驚かされました。2007年、村上博士は、自身の研究活動の出発点である東京大学医科学研究所に教授として異動し、CADM1蛋白質の興味深い機能の発見に導かれ、がんの奥深さ、変幻自在の巧みさに対する感動と闘志も新たに、がんを専門とする研究者としてより一層進化し続けたいとのことです。研究室には12人の大学院生、家には4人の子供を抱えて多忙だそうですが、がん克服を目指して、自然の巧みさの謎解きを全力で楽しみたいとのことです。

（文責 関谷剛男）

## 「細胞接着とがんの進展に関わる新規情報伝達経路の研究」の業績のあらまし

がん患者の死因の90%以上は浸潤、転移によることから、がんの浸潤、転移の鍵となる分子群を同定し、その作用機構を解明して、診断、治療に応用する研究が強く求められています。

村上善則博士は、内科の臨床経験を経て、国立がんセンター研究所腫瘍遺伝子研究部において、SSCP法を用いたがん細胞に存在する遺伝子異常の解析研究に携わった後、米国ユタ大学の R. White教授の下に留学し、がんゲノム研究の手法を修得しました。1994年に帰国後、機能がなくなることががんの原因となるがん抑制遺伝子単離の研究に着手し、機能的相補法を新たに工夫確立して、連鎖解析では追うことのできない非遺伝性腫瘍の抑制遺伝子同定に成功しました。着目したのは、非小細胞肺癌で高率に欠損する第11染色体長腕に存在すると考えられる遺伝子でした。この領域が欠損しているヒト肺癌細胞に、対応領域の酵母人工染色体断片を移入し、このヒト肺癌細胞が、マウスの皮下に注入されたときにがんを形成しないことを指標として新規がん抑制遺伝子CADM1を同定しました(2001年)。CADM1は、細胞接着に関わる分子で、様々ながんの初期浸潤過程でその働きを失います。村上博士は、CADM1蛋白質が細胞内で4.1群やMAGuK群蛋白質、アクチンと結合し、細胞骨格や上皮様形態を制御する新しい腫瘍抑制経路を担うことを明らかにしました。

一方、CADM1が成人T細胞性白血病(ATL)では特異的に高発現することを共同研究で報告し、CADM1が大部分の腫瘍ではがん抑制遺伝子、ATLではがん遺伝子として相反する機能をもつことを示唆しました。2007年に東京大学医科学研究所に異動後も、博士はこの現象の解析を進め、肺癌とは異なり、ATLでは、CADM1がTiam1蛋白質と結合して、細胞の動きに関わるRAC蛋白質を活性化し、細胞浸潤能を高めることを見出しました。これらの結果は、CADM1がATLの診断、治療の標的分子として有望であることを示すのみならず、細胞接着分子が組織や病態に応じて異なる細胞内情報伝達経路を活性化し、細胞がん化において全く異なる役割を演じることを示しています。

このように村上博士の研究は、がんの奥深さを示す日本発の独創的な基礎研究であると共に、ATLの診断、治療に結び付く有用な研究です。村上博士による同定以来、CADM1は、細胞がん化への関与以外にもシナプス接着と自閉症、精子形成と不妊、幹細胞と再生等にも関わることが報告され、関連する研究論文は150報を越えています。村上博士は、2006年にCADM1に関する第1回国際会議を日本で主催するなど、この領域の研究を牽引しています。(文責 関谷剛男)

## 略 歴

- 1983年 東京大学医学部医学科卒業、第75回医師国家試験合格(医籍登録第276563号)
- 1983年 東京大学医学部附属病院第一内科 医員
- 1985年 国立がんセンター研究所 腫瘍遺伝子研究部 研究員
- 1992年 医学博士(東京大学)
- 1992年 米国ユタ大学遺伝学部ハワード・ヒューズ研究所 研究員
- 1994年 国立がんセンター研究所 腫瘍遺伝子研究部 室長
- 2000年 国立がんセンター研究所 がん抑制ゲノム研究プロジェクト プロジェクトリーダー
- 2007年 東京大学医科学研究所 人癌病因遺伝子分野 教授
- 2010年 日本人類遺伝学会臨床遺伝指導医(第357号)
- 2011年 東京大学医科学研究所 副所長