

令和5年度学術賞受賞者〈基礎領域〉

高橋 隆 博士

愛知県がんセンター 名誉総長



研究業績 ヒト肺がんの分子病態の多面的解明
Multifaceted elucidation of the molecular pathology of human lung cancer

高橋 隆博士のプロフィール

高橋隆博士は、三重県桑名市に生まれ、高校と大学時代は軟式テニスに熱中する体育会系の活気ある青春を送りました。名古屋大学医学部医学科を卒業後、市中病院で5年間外科医として修練を積む中で、最善を尽くしてもなお治癒に導けなかった患者さんと家族の苦悩に直面したことが、がん研究を志す強い動機となりました。

名古屋大学胸部外科に戻った後、愛知県がんセンター研究所で高橋利忠博士と上田龍三博士のもとで学ぶ機会を得たことが、人生の方向性を大きく変えたそうです。また、米国国立がん研究所では、ジョン・ミンナ博士の「恐れずに挑戦する」という姿勢に強い感銘を受けました。帰国後、彼は類を見ないほど多角的な独自の研究スタイルを確立し、愛知県がんセンターの研究所での14年間、病理、内科、外科を巻き込んだ共同研究グループを牽引し、トランスレーショナルリサーチ（基礎と臨床の橋渡し研究）の黎明期において、世界の肺がん研究をリードしました。

名古屋大学への異動以前から情報学的アプローチをトランスレーショナルリサーチに取り入れて顕著な成果を上げていましたが、異動後はこのアプローチを基礎研究にも積極的に応用し、肺がんの分子病因研究に新たな地平を切り開きました。2018年に14年間を過ごした名古屋大学から愛知県がんセンターに総長として戻り、研究所と病院が一体となった総合がんセンターとしての役割を強化し、医学・生物学以外の異分野の融合を模索するなど、がん克服に向けた挑戦を続けています。

高橋博士は、ヒト肺がんの分子病態の全体像に、あらゆる角度からのアプローチで迫り続けてきました。また、その真摯な姿勢で国内外から受け入れた多くの若手研究者や医師を触発し、彼らもまたがん克服を目指して活躍しています。

(文責 中釜 斉)

業績のあらまし

高橋博士は、ヒト肺がんにおいて p53 がん抑制遺伝子の変異を発見し、p53 遺伝子の不活化機構や機能、変異と喫煙や予後との関連等を世界に先駆けて次々に明らかとしました。これは世界の p53 遺伝子研究の爆発的進展に端緒を開くことに貢献しました。なお、近年のゲノム解析技術の長足の進歩は、ゲノム上の全ての遺伝子を対象とする変異探索を可能としましたが、30年以上も前に高橋博士が発見した p53 遺伝子の変異は、今も肺がんの分子病因として最も重要な遺伝子変異です。

遺伝子は DNA から RNA へ転写され、さらに蛋白質へと翻訳されて機能しますが、蛋白質に翻訳されずに小さな RNA のままで機能するマイクロ RNA と呼ばれるノンコーディング RNA 遺伝子が 21 世紀に入る頃に見出されました。高橋博士は、let-7 マイクロ RNA 遺伝子が肺がんにおいて異常な発現低下や増殖抑制活性を示すことや、逆に miR-17-92 マイクロ RNA クラスターの過剰発現ががん細胞の細胞死を抑制していることを世界に先駆けて報告するなど、がん研究におけるマイクロ RNA という切り口の重要性を先駆的に次々と示しました。さらに近年は、機能もがんと関連性も手掛かりの無かった長鎖ノンコーディング RNA にも、スーパーコンピュータ等を用いた情報学的な手法を統合して取り組んでいます。自らが遺伝子変異を発見した p53 がん抑制遺伝子や、代表的ながん遺伝子の MYC 遺伝子の発現を制御する新規の長鎖ノンコーディング RNA の同定に成功し、それぞれ TILR と MYMLR と名付けて分子機能の詳細を解明するなど、独自性の高い研究を続けています。

さて、最も多い肺がんであり非喫煙者にも生じる肺腺がんは、末梢肺から発生します。高橋博士は、胎児期に末梢肺の形成に必須な TTF-1 遺伝子が、肺腺がん特異的なりネッジ生存がん遺伝子としても機能することを発見するとともに、その生存シグナルに係る詳細な分子機序を解明しました。一方で、TTF-1 が逆に肺がんの浸潤・転移を抑制することも分子機序と共に示し、まさに諸刃の剣のような TTF-1 の二面性を明らかとしています。

このように高橋博士は一貫してヒト肺がんの分子病因の解明を目指し、多岐に渡る先進的な研究を展開して新たな方向性を切り拓き続け、世界の肺がん研究を牽引してきました。

(文責 中釜 齊)

略 歴

1979年	名古屋大学医学部医学科卒業、臨床研修（外科・胸部外科）
1984年	愛知県がんセンター研究所免疫学部研修生（医学博士 1988年）
1988年	米国国立がん研究所 NCI-Navy MOB 博士研究員
1990年	愛知県がんセンター研究所化学療法部主任研究員・室長
1995年	同 分子腫瘍学部（超微形態学部）部長
2004年	名古屋大学大学院医学系研究科分子腫瘍学分野教授
2012年	同 神経疾患・腫瘍分子医学研究センター長
2018年	愛知県がんセンター総長
2020年	愛知県がんセンター名誉総長、名古屋大学名誉教授、愛知県病院事業庁長、現在に至る