

平成30年度学術賞受賞者

牛 島 俊 和 博 士

国立がん研究センター研究所
エピゲノム解析分野 分野長



研究業績 エピジェネティックな発がんの素地：概念樹立から臨床応用まで
Epigenetic field cancerization: from its concept toward clinical translation

牛島俊和博士のプロフィール

牛島俊和博士は、乳幼児期を米国留学中の両親に代わり祖母と宮崎で過ごしました。横浜市立中学校在学中にその祖母を胃がんで亡くし、医師になろうと心に誓いました。県立湘南高校を卒業、東京大学在学中に英語で議論できる人がいるのを見て、ご自身も英語を駆使して国際的に活躍することを決意されたようです。

卒業後は、研究と臨床の両立が可能ということで内科を志望、消化器・呼吸器などの指導も受けました。浦部晶夫先生の一言で血液グループに入り、当時の関東逓信病院で伸び伸びと勉強することができたと言っています。

その後、国立がんセンターで杉村隆先生・長尾美奈子先生のご指導の下、〈食品中の発がん物質がどのような突然変異を誘発するのか〉の研究を始めました。なかなか突然変異が見つからず、遂にゲノム全体を調べようという方向に関心が向きました。国立がんセンターで身につけた技術を使ってラットのゲノム解析をするということで、私もお手伝いしてマサチューセッツ工科大学に1年間留学されました。

帰国後は解析技術を活かしてエピジェネティクスへと舵を切り、正常と思っていた組織にもエピジェネティック異常が存在することを発見、その量の測定による発がんリスク診断を実用化するすぐ手前まで開発してきました。これ以外にも、神経芽腫、乳がん、食道がん等でのエピゲノム解析を手がけ、全国各地から集まった医師・研究者と多くの論文を発表されました。本基金の国際シンポジウムにも組織委員として2回、事務局長としても2回貢献しています。

ちょうど、世界的にもエピジェネティクスの重要性が強く認識された時代で、米国癌学会のヒトエピゲノムタスクフォースを皮切りに、数多くの国際的な活動にも参画してきました。国際的な雑誌の編集、日韓がん研究ワークショップ・アジアエピゲノム会議のオーガナイザーを長く務められ、シンガポール胃がんコンソーシアムや香港中華大学の科学委員も務めました。米仏ではワイン、ドイツではビール、中国では白酒で多くの人脈を築いてきたようです。

臨床に届く段階の研究のみならず、今まさに原理を見つけた段階の研究もある様子で、これからも次に繋がる研究を実践するそうです。 (文責 中釜 齊)

業績のあらまし

牛島博士は、一見正常に見える胃粘膜にも既に DNAメチル化異常（エピジェネティック異常のひとつ）が蓄積している場合があることを発見、その蓄積量が胃がんの発生と関連していることを見いだしました。更に、DNAメチル化異常の原因は、ピロリ菌感染による慢性炎症であることも証明しました。2008年から開始した多施設共同前向き臨床研究では、一度胃がんを内視鏡で治療した人の中でも、残った健常胃粘膜の DNAメチル化異常の蓄積量を測定すれば、誰が再び胃がんにかかる危険が高いのか正確に診断できることを証明しました。

従来、ある臓器にがんが多発する場合があることが知られ、発がんの素地（フィールド）と呼ばれてきました。その仕組みとして、一見正常な組織にも既に突然変異が蓄積しているのであろうと多くの研究者は予測していました。そのような中、同博士はエピジェネティック異常が重要であることを示しました。この考え方は、その後、乳腺や食道などにも広がりました。同博士は、最近、新しい測定方法を開発して、胃がんの場合、エピジェネティック異常の蓄積の方が突然変異の蓄積よりも重要であることも解明しています。

何より、多施設共同前向き臨床研究により、エピジェネティック発がんリスク診断が可能であることを示した成果は世界で初めてです。現在、世界的には、子宮頸がん、潰瘍性大腸炎に伴う大腸がんなどでも同様の試みが行われており、今後、重要な発がんリスク診断の方法になると思われます。遺伝的多型は、生まれた時点での発がんリスクを推測するのに役立ちます。一方、エピジェネティックリスク診断は、今までの人生でどれだけエピゲノムが傷ついているのかを測定するので、生活歴と個人の反応の両方を反映してより正確になります。

ヒトで見つけた現象に関して、動物モデルを用いて仕組みの解明も進めました。DNAメチル化異常誘発のメカニズムとして、ピロリ菌感染の関与、更には、ピロリ菌自体よりも誘発された炎症が重要であること、特に IL-1 β と活性酸素が上昇する炎症が重要であることを証明しました。現在、牛島博士の研究はどうしてそのような炎症が悪いのかを解明するところまで大きく展開しています。この成果は、慢性炎症に伴うがんの予防のみならず、慢性炎症に伴う神経変性疾患、代謝疾患などの予防や病態解明にも繋がることが期待されています。

（文責 中釜 齊）

略 歴

- 1986年 東京大学医学部医学科卒業
- 1986年 東京大学医学部附属病院研修医
- 1988年 関東通信病院血液内科専修医
- 1989年 がん研究振興財団リサーチレジデント（国立がんセンター研究所発がん研究部）
- 1991年 国立がんセンター研究所発がん研究部研究員
- 1994年 同室長
- 1997年 同部長
- 2011年 国立がん研究センター研究所エピゲノム解析分野分野長（組織改編）、現在に至る
- 2011～2014年 国立がん研究センター研究所上席副所長