

令和7年度学術賞受賞者〈基礎領域〉

大谷直子博士

大阪公立大学大学院医学研究科
教授



研究業績 がん微小環境における細胞老化随伴分泌現象 (SASP) の誘導機構と役割の解明、がん予防・治療への応用

Roles and Mechanisms of the Senescence-Associated Secretory Phenotype (SASP) in the Tumor Microenvironment, and Its Potential in Cancer Prevention and Therapy

大谷直子博士のプロフィール

大谷直子博士は兵庫県神戸市出身で、中高一貫校の私立神戸女学院高等学部のご卒業です。中高時代はスポーツが得意でバスケットボール部に所属されており、また理科が好きで医学に興味を持ち医学部に進学されました。大学時代もバスケットボール部に所属し、西日本医学生総合体育大会の女子バスケットボール部門では、優勝2回、準優勝1回を経験されました。

研究者を志したのは、大学3年次の生化学の講義で、がん遺伝子の話を聞いたことがきっかけとのことです。当時は分子生物学が急速に発展している時代で、がん遺伝子産物の機能が明らかになりつつあり、がん抑制遺伝子も相次いで発見されていた時代であり、「分子生物学的アプローチでがんの予防や治療につながる研究をしたい」と強く思うようになったそうです。実際に大学院時代には、網膜芽細胞腫の原因遺伝子であるRB遺伝子を発見したアメリカのThaddeus P. Dryja博士の研究室に1年間留学し、RB遺伝子の転写制御領域に変異を発見されました。この研究成果は1991年のNature誌に発表され、大谷博士はこの論文の第二著者となっています。この経験が、大谷博士にとって国際的視点の重要性の理解と、その後の研究者人生選択の強いモチベーションになりました。

大学院修了後は、がん抑制機構に関する分子生物学をさらに習得したいと考え、イギリスでラボを主宰することになった原英二博士の研究室に博士研究員として参加されました。がん抑制遺伝子p16と細胞老化の専門家である原英二博士のもとで、がん抑制機構の中心的経路であるp16-RB経路が細胞老化誘導に直接つながることを学ばれました。細胞老化が、がん発生につながる様々な細胞ストレスに対して生体防御機構として誘導されることを理解され、その制御メカニズムの研究に着手されました。

イギリスから帰国後数年後に明らかになった細胞老化随伴分泌現象 (SASP現象) については、原研究室から独立後も生体内での役割解明に注力し、進行がんの微小環境ではがん進展につながる現象であること、そしてその分子メカニズムの解明を継続して行っています。

(文責 中釜 齊)

業績のあらまし

大谷直子博士は、がん抑制機構としての不可逆的な細胞増殖停止と言える「細胞老化」に着目した研究を一貫して行っています。がん遺伝子の活性化によるストレス誘導性の細胞老化機構の解明に取り組むとともに、老化細胞の存在をマウスの生体内において可視化できるリアルタイム・インビボ・イメージングシステムの開発に成功されました。細胞老化に付随して、老化細胞からさまざまな分泌因子が産生される現象「細胞老化隨伴分泌現象(senescence-associated secretory phenotype, SASP)」が、進行がんのがん微小環境におけるがん関連線維芽細胞で生じ、がんの進展に影響することを明らかにしました。特に、腸内細菌叢がもたらす肝がんのがん微小環境の変化に着目し、独自性の高い、優れた研究成果を次々と発表しています。近年、抗ウイルス薬の開発により、ウイルス性肝がんの発症数は減少していますが、代謝機能障害に関する脂肪性肝疾患(MASLD)や脂肪性肝炎(MASH)を素地とする肝がんの発症数は増加の一途をたどっています。大谷博士は MASLD/MASH関連肝がんのモデルを用いて、SASP現象が肝がん微小環境における肝星細胞という線維芽細胞で生じ、がんの進展に促進的に作用することを見出し、Nature誌に報告しています(Yoshimoto et al. Nature 2013)。この研究では、腸内細菌の代謝物であるデオキシコール酸の肝への移行が、肝がん微小環境でのSASP誘導を引き起こし、肝がんの発生・進展に重要な影響を及ぼすことを見出しています。腸と離れた臓器における腸内細菌の発がんへの影響という研究成果は国際的にも高く評価され、Science誌の選ぶBreakthrough of the Year 2013として紹介されました。この論文がこれまでに2000回以上引用されていることからも、大谷博士の研究成果の重要性とその注目度の高さが理解されます。以降、SASP因子がどのように肝がんを進行させるのかについての研究をさらに深化させ、高脂肪食の摂取により腸内で増加する腸内細菌の成分であるリポタイコ酸が肝臓に移行し、その刺激で老化肝星細胞からプロスタグランジンE₂が産生され、抗腫瘍免疫を抑制することを見出し Cancer Discovery誌に発表しました(Loo et al. Cancer Discovery, 2017)。また、SASP因子の放出機構はこれまで未解明でしたが、老化した肝星細胞においてカスパーゼ11によるガスダーミンDの切断体が細胞膜上に小孔を形成し、そこからSASP因子が放出されるという特異な分子メカニズムを明らかにされ、Science Immunology誌に発表しています(Yamagishi et al. Science Immunology, 2022)。現在も、ガスダーミンDからのSASP因子放出機構に着目し、老化研究に関連する他の研究とは全く異なる独自の視点で、がん治療・予防に向けたセノセラピー(老化細胞除去やSASP阻害による治療・予防)の開発やSASP因子による肝がんバイオマーカー同定など、SASPを基盤とするがん治療やがん予防を目指した新規性、独自性、及び優位性の高い研究に精力的かつ継続的に取り組まれています。近年、がん研究者の注目を集めている代謝機能障害による発がんメカニズムの解明と治療標的同定による新規治療薬開発において、正に日本を代表する研究者と言えます。

(文責 中釜 齊)

略歴

1988年	京都府立医科大学 医学部医学科卒業、JR大阪鉄道病院 内科臨床研修(消化器内科医員)
1995年	京都府立医科大学大学院 医学研究科博士課程修了 博士(医学)取得
1995年	京都府立医科大学 医学部医学科 公衆衛生学教室助手
1998年	University of Manchester, Paterson Institute for Cancer Research 博士研究員
2003年	徳島大学ゲノム機能研究センター 講師(2005年2月より助教授)
2008年	公益財団法人がん研究会 がん研究所がん生物部 主任研究員
2011年	独立行政法人科学技術振興機構 さきがけ研究者兼任(2016年3月まで)
2014年	東京理科大学 理工学部応用生物科学科 教授
2017年	大阪市立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授
2022年	大阪公立大学大学院医学研究科 分子生体医学講座 病態生理学 教授、現在に至る (旧大阪府立大学との合併により大学名称変更)