



北海道大学遺伝子病制御研究所がん制御学分野

園下将大

こんにちは。北海道大学の園下と申します。2018年の秋に独立し、深刻な福祉課題となっているがんの発生機序の解明や新規治療法の開発に取り組んでいます。今回、私どもの研究やラボの様子をご紹介します機会を頂戴できましたこと、大変嬉しく存じます。

私は幼い頃から、病気や怪我を上手に治してしまう人体の不思議に魅了されていました。もっと生き物や病気の治療法の開発について勉強したいと望んだ私は理系を選択し、1999年に東京大学薬学部を卒業しました。私は卒業研究として、当時既に最も深刻な福祉課題となっていたがんを相手に定め、遺伝子^{たけとう}変換マウスを駆使して最先端の研究を展開しておられた武藤誠先生（遺伝薬理学教室・当時、現・大阪北野病院医学研究所長）の研究室に加入しました。そして2001年の東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了、2004年の京都大学大学院医学研究科博士課程早期修了を含めて実に14年あまり、武藤研究室で遺伝子変換マウスの作出・解析を中心とした実験腫瘍学の教育を受けました。武藤先生の他にも、当時同研究室の准教授だった大島正伸先生（現・金沢大学がん進展制御研究所教授）や青木正博先生（現・愛知県がんセンター研究所分野長）からも薫陶を賜り、それらは現在の大きな糧となっています。先生方のご指導のおかげで、大腸がんの発生にプロスタグランジンE2やNotchシグナル伝達経路が重要であること、そして新規大腸がん転移抑制遺伝子として*Aes*遺伝子を同定することに成功しました。

2013年からは、がん発生過程の解明や創薬を一層加速すべく、マウントサイナイ医科大学（アメリカ・ニューヨーク）に留学し、Ross Cagan先生（現・グラスゴー大学教授）に師事してショウジョウバエを哺乳類と組み合わせたがん研究基盤の確立に取り組みました。ハエの遺伝学的ツールの豊富さや飼育の簡便さが哺乳類実験系を補ってくれることを期待してのことでしたが、特に両方の遺伝学を駆使することで、受容体チロシンキナーゼとRasが司る経路の精妙な調節ががんの発生に重要であることを明らかにしました。そして、その知見に基づいて既存のキナーゼ阻害薬の化学構造を改変し、新規治療薬リードを創出することに成功しました。すなわち、遺伝学と計算機化学、そして創薬化学を融合することで、薬物の副作用を大幅に低減して抗がん効果を飛躍的に高める手法を開発することができました。現在がん治療薬の開発においては、投与された患者に重篤な副作用が発生することが極めて大きな問題として認識されていますが、これを解決する決定的な方法論はこれまでに存在していませんでした。個体レベルで「阻害したくない標的」を論理的に同定し薬物の構造を改変する本手法により、今後の創薬研究を大幅に効率化できるものと期待しています。

丸5年間の留学を終え、北海道大学に着任しましたが、それまで何のご縁もなかった私に独立の機会を与えてくれたところに北海道大学の懐の大きさを感じています。自由かつ主体性を重んじる校風が私には大変合っているように



ラボメンバーも順調に増え、研究体制も充実してきました。前列向かって一番右が筆者。2020年7月撮影。

感じられ、現在までとても居心地良く過ごせています。ただ着任当初は、アメリカからグラントはおろか研究機器も人も、新しいラボに何一つ持ち込めるものがなかったため文字通り自分の身ひとつで、一体どこから手をつければいいのかと途方に暮れることもしばしばありました。そこに追い打ちをかけたのが、北海道胆振東部地震や台風21号で、アメリカで一度も遭遇しなかった私は、「そういえば日本は天災が多い国だった」と思い出すことになりました。しかし、周囲の方々から本当に温かく励ましていただき、研究所からも広いスペースと貴重なスタートアップを頂戴して、本当に支えていただきました。

ラボメンバーも大変ありがたいことに12名にまで増えました。薬・医・理・工・歯の各学部出身者が集い、日々真剣かつ楽しくサイエンスに取り組める喜びを噛み締めています。現在は、これまでに蓄積した個体レベルの解析基盤を駆使し、膵がんなど特に治療が困難な種類のがんの本態の解明や新規治療法の開発に鋭意取り組んでいま

す。北海道大学は基礎研究力の強化のみならず、その成果の臨床応用や産学連携の拡充にも近年注力しています。所属する遺伝子病制御研究所も、背景や専門の異なる12の研究室と、全国的にも極めて珍しい感染がんの研究センターから成り立っており、ヘテロな環境からいつも極めて大きな刺激を受けています。求めるものがある時に各分野の専門家から適切な支援を受けることができ、研究を推進するにあたって大変ありがたい支えとなっています。

長い研究者人生、これはまだまだ通過点。これからもどんなに楽しく知的刺激に満ちた旅が続くか、大変楽しみにしています。一緒に歩んでくれる新しい仲間も随時募集中です。もしも人と違った視点からがんの基礎研究や応用研究に取り組んでみたいと思われましたら、ぜひご一報ください。大自然、そして最高の海山の幸とともにお待ちしております！

(連絡先：msonoshita@igm.hokudai.ac.jp, ラボHP：<https://bmoncology.wixsite.com/mysite>)