



東京大学大学院医学系研究科 教授
宮園 浩平

【略歴】

1956年 佐賀県生まれ
1981年 東京大学医学部卒業
1986年 スウェーデンウプサラ大学
 ルードヴィヒ癌研究所 研究員
1988年 東京大学医学部第三内科 助手
1990年 スウェーデンウプサラ大学
 ルードヴィヒ癌研究所 研究員
1995年 財団法人癌研究会癌研究所 部長
2000年 東京大学大学院医学系研究科 教授
2011年 東京大学大学院医学系研究科 研究科長・
 医学部長（兼務）

「生命現象の複雑さと面白さ」

私は 1986 年からずっと TGF- β (transforming growth factor- β) とそのファミリーの研究を行っている。なぜそんなに長く一群のタンパク質の研究を継続できるのかとか、ときにはまだ TGF- β をやっているのか、と言われることもあるが、そう言われつつもかれこれ 30 年以上にわたって TGF- β の研究を続けていることになる。TGF- β 研究を長年続けているグループはいくつかあるが、長く続けている共通の理由は「TGF- β の持つ多面的な作用の面白さ」ということに尽きると思う。ここでは私が経験してきた TGF- β の面白さの一部を紹介したい（文献 1, 2）。

そもそも TGF- β は正常の線維芽細胞に形質転換を起こし、がん細胞のように振舞わせる作用を持つ因子ということでこの名前が与えられた。正常の線維芽細胞を軟寒天の中で足場のない状態に置いたときにその増殖を促進する因子が存在するという仮説のもとに研究が続けられ、その結果、Sporn と Roberts らのグループや Moses らのグループによって 1980 年代初めに見つかった因子が TGF- β である。正常の線維芽細胞の形質転換には 2 つの因子が必要で、1 つは TGF- α で、もう 1 つが TGF- β であった。TGF- α はその構造が増殖因子 EGF と類似していて EGF 受容体を介してシグナルを伝えることが明らかとなり、その後は当時ユニークな分子であった TGF- β の方が多くの研究者に注目されるようになる。

ところが 1985 年になって TGF- β は細胞の形質転換を促進する因子というよりは、上皮細

胞など多くの細胞の増殖を抑制する増殖抑制因子であるということが Moses らのグループによって発表された。がんの促進因子からがんを抑制するかもしれない因子へと、その立場が 180 度変わってしまったわけである。おそらく多くの研究者は研究の過程で TGF- β が細胞の増殖を抑制することに気づいていたのではないかと思われる。ただし、このころは高い純度で TGF- β のような生体内に微量にしか存在しない生理活性物質を得ることは決して容易ではなかったため、多くの研究者は TGF- β に増殖抑制作用があることに気づいていても、その作用が TGF- β 本来のものであるかどうか、慎重であったためと思われる。

私が TGF- β の研究を始めた 1986 年は、TGF- β は強力な増殖抑制因子の代表という立場を確立しつつあるころであった。当時は増殖因子の研究が盛んに行われていた時期で、増殖抑制因子のシグナル機構が分かればがん研究に大きく役立つという思いで、私は留学先のスウェーデンで TGF- β の研究を始めた。その後、TGF- β の受容体や細胞内シグナル伝達機構が明らかになり、膵臓がんや大腸がんなど、ある種のがんでは TGF- β の受容体やシグナル分子に異常が起こることで細胞の増殖抑制作用が見られなくなることが明らかとなった。私がスウェーデンの留学から 1995 年に帰国し、東京大塚の（財）癌研究所で研究を行った頃は私たちを含めて世界中の研究室からこうした論文が発表されており、私自身、ある程度 TGF- β のことが分かった気持ちになっていた。

一方で、1994 年に Derynck らのグループから TGF- β は上皮細胞に作用して間葉系細胞様の細胞に分化させる作用があることが報告された（文献 3）。TGF- β は増殖抑制因子としての立場を確立していたので、この論文は面白い論文と評価されつつもしばらくはそれほど注目されなかった。しかしその後、TGF- β は進行したがんではしばしばがんの進行を促進することが実験的に確認されるようになり、次第に TGF- β のもつ腫瘍促進作用が注目されるようになった。2000 年代の初めから上皮間葉移行（epithelial-mesenchymal transition, EMT）とがんとの関連が世界的に注目されるようになり、2003 年になって Roberts らによってがんにおける TGF- β の持つ二面的な作用に関する Commentary が発表され（文献 4）、TGF- β のもつ腫瘍促進作用の重要性が決定的となった。Derynck の 1994 年の論文が発表されて Roberts らの Commentary が発表されるまでには 9 年を要したことになる。

遅まきながら私たちもマウス乳がんの転移モデルで TGF- β シグナルを抑制することでがん転移を抑制ができることを見だし、ようやく TGF- β によって誘導される EMT とがんとの重要性に気づいたのは 2005 年であった。しかしながら振り返ってみると、私は 1987 年に中島裕司先生（当時・埼玉医大、現在・大阪市大教授）と共同で、TGF- β が内皮細胞を間葉細胞に分化させる作用（EndMT と呼ばれ、EMT と類似の現象と考えられる）に関する論文を発表している（文献 5）。JCB 誌に掲載されて中島先生とともに大変喜んだのを覚えているが、実際には中島先生に色々と教えていただいた研究であり、もう少し想像をめぐらせて私自身が

研究を続けていけば、もう少し早く TGF- β と EMT の関連の重要性に気づいていたのではないかと思っている。

研究をする上で誰もが観察している重要な現象が見逃されていることは少なくない。こうした重要なことを見逃さない能力が研究者には大切であると言われ、「セレンディピティ」とか「視力」といった言葉で表現されることが多い。しかしこうした重要な現象を見逃さないことは実は容易ではないということを私自身は痛感している。1990 年代後半に、学会などで TGF- β の増殖抑制作用とがんとの関連の発表をすればしばしば「TGF- β はなぜ最初は腫瘍を促進する因子と言われたのか」と質問されて、きちんとした回答ができなかったことを今でも思い出す。内心忸怩たるものがある。

さてこれから TGF- β 研究はどこへ向かうだろう。私個人はずっと以前から TGF- β の免疫抑制作用は重要であると思っていたのだが、なかなか面白いことができないでいるうちに、最近では TGF- β と制御性 T 細胞との関連が注目され、急にホットな領域になった。PD-1 抗体などの免疫チェックポイント療法の出現も相まって、TGF- β の免疫抑制作用に関する研究は多くの製薬企業を巻き込んで激しい競争になりつつある。

自分の携わる研究分野が活発になることは実に楽しい。これからの TGF- β フィールドの発展が楽しみで仕方がないというのが正直なところである。

< 文献 >

- 1) Moses HL, Roberts AB, Derynck R. (2016) The discovery and early days of TGF- β : A historical perspective. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 8: pii: a021865.
- 2) Morikawa M, Derynck R, Miyazono K. (2016) TGF- β and the TGF- β family: Context-dependent roles in cell and tissue physiology. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 8: pii: a021873.
- 3) Miettinen PJ, Ebner R, Lopez AR, Derynck R. (1994) TGF- β induced transdifferentiation of mammary epithelial cells to mesenchymal cells: involvement of type I receptors. *J Cell Biol.* 127: 2021-2036.
- 4) Roberts AB, Wakefield LM. (2003) The two faces of transforming growth factor β in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 100: 8621-8623.
- 5) Nakajima Y, Miyazono K, Kato M, Takase M, Yamagishi T, Nakamura H. (1997) Extracellular fibrillar structure of latent TGF β binding protein-1: role in TGF β -dependent endothelial-mesenchymal transformation during endocardial cushion tissue formation in mouse embryonic heart. *J Cell Biol.* 136: 193-204.