

## 令和元年度学術賞受賞者

### 高橋 雅英 博士

名古屋大学大学院医学系研究科 教授  
名古屋大学 理事・副総長



**研究業績** がん細胞の浸潤・転移に関わるGirdinファミリー分子の発見と機能に関する研究  
Discovery of Girdin family proteins and their roles in cancer invasion and metastasis

#### 高橋雅英博士のプロフィール

高橋雅英博士は小学生の頃より、家族・親戚にがんを患って亡くなる人が多く、その恐ろしさを肌で感じていたとのこと。特に母の兄弟姉妹9名のうち7名ががんを患い、母親も50代、60代、70代でそれぞれ別のがんを発症し、これらの経験が学生時代よりがんという病気に強い関心を持つことにつながったとお聞きしました。また、自身が高校時代に腎炎を患ったことも医学の道を志す大きな動機づけになったとのこと。名古屋大学医学部に入学後は、講義、臨床実習でさまざまな分野に接する中で、どの道に進むか大変迷われましたが、初心に立ち返ってがんの基礎研究を目指し、病理学教室の大学院に入学されました。

大学院時代は、マウス乳がんウィルスの研究に従事していましたが、ヒト発がんとの関係性が見いだせず、新たな研究の方向性について模索していました。そうした中、米国でヒトがん細胞において活性化されているがん遺伝子を直接同定しようという挑戦的な研究が開始されているという話を聞き、強い関心を持ち、留学を目指したとのこと。1982年に、マサチューセッツ工科大学のRobert Weinberg博士のグループとハーバード大学医学部ダナファーバー癌研究所のGeoffrey Cooper博士のグループが多くのヒトがんの原因になるがん遺伝子RASの活性化を世界で初めて報告し、その後のがん遺伝子研究の華々しい展開の出発点になりました。高橋博士はCooper研究室に留学し、現在では甲状腺がん、肺がん、唾液腺がんなどの原因となることが知られているがん遺伝子RETを発見しました。

1985年に帰国後、愛知県がんセンター研究所、1990年からは名古屋大学医学部にてがん遺伝子RETの活性化機構や細胞がん化に重要な役割を果たす細胞内シグナル伝達機構の解析に力を注ぎました。RETによる細胞がん化の研究過程において、がん細胞の浸潤、転移に重要な役割を果たす新たなタンパクGirdinを発見し、Girdinファミリー分子は様々な細胞が運動する際に重要な役割を果たすことを解明するとともに、新たながん治療の標的になる可能性を示し、今回の受賞につながりました。 (文責 津田 洋幸)

## 業績のあらまし

高橋博士は1985年に、遺伝子再構成によって活性化される新規がん遺伝子 *RET* を発見しました。その後、*RET* 遺伝子再構成は甲状腺乳頭がん、肺腺がん、唾液腺がんなどの原因となることが明らかになり、多くのがんで検出されるキメラ型がん遺伝子のプロトタイプの1つになりました。また *RET* は点変異による活性化により、甲状腺髄様がんや副腎褐色細胞腫を生じる家族性腫瘍、多発性内分泌腫瘍症 2A, 2B (MEN2A, 2B) 型を発症することが報告され、同博士のグループはその発症機序を世界に先駆けて明らかにしました。特に、がん遺伝子 *RET* によって活性化される細胞内シグナル伝達系を詳細に解析し、細胞がん化のメカニズムの解明を進めてこられました。

これらの研究過程で、*RET* を含む受容体型チロシンキナーゼのシグナル伝達に重要な Akt キナーゼの役割に注目して解析を行い、Akt の新規基質として Girdin と名付けた新たな分子を発見しました。Girdin は増殖因子刺激に伴って活性化される Akt によりリン酸化を受けると、細胞内のアクチン細胞骨格の構造変化を引き起こし、がん細胞の浸潤・転移を促進することを明らかにしました。Akt による Girdin のリン酸化はがん細胞が動きやすくなるように細胞の先端部の構造変化を引き起こすこと、ヒト乳がん細胞において Girdin の発現をノックダウンすると、マウスに移植した腫瘍の転移能が著しく低下することを示し、Girdin のがん転移における重要性を明らかにしました。Akt-Girdin シグナルはがんの周囲に出現し、その増殖を促進するがん関連線維芽細胞の機能や血管内皮細胞の運動能も制御しており、後者においては血管内皮増殖因子の刺激によって誘導される生後の血管新生において重要な役割を果たしていることを証明しました。

また、Girdin ファミリー分子である Daple が Wnt シグナルの下流で働き、細胞運動を促進することが知られている Rac 活性を制御し、がん細胞や線維芽細胞の運動に関与していることも明らかにしました。胃がん細胞株を用いた実験により、Daple をノックダウンすると Wnt5a で誘導される Rac の活性が低下し、胃がん細胞の運動能、浸潤能が低下することを示しました。さらに、胃がん細胞のマウスへの移植系を用いて、Daple が Wnt シグナルを介した胃がん細胞の浸潤、転移に重要な役割を果たしていることを証明しました。今後、Girdin や Daple を標的とした新たながんの治療法の開発への発展が期待されています。

(文責 津田 洋幸)

## 略 歴

- 1979年 名古屋大学医学部医学科卒業
- 1983年 名古屋大学大学院医学研究科修了  
ハーバード大学医学部ダナファーバー癌研究所 Research Fellow
- 1985年 愛知県がんセンター研究所研究員
- 1990年 名古屋大学医学部助手
- 1995年 同助教授
- 1996年 同教授
- 2000年 名古屋大学大学院医学研究科教授
- 2012年 名古屋大学大学院医学系研究科長・医学部長
- 2017年 名古屋大学理事・副総長