

第7章 生命科学と環境科学の融合が先導する健康科学の発展

Development of health science led by fusion between life science and environmental science

宮川 清（東京大学大学院医学系研究科）

遺伝子の情報が簡単に入手できる現代社会において、人類はそのような生命科学の成果による恩恵を十分に受けているのであろうか。残念ながら、社会が期待する恩恵を享受することは少ないと思われる。それでは、この課題へはどのようにアプローチしたらよいのであろうか。その一つの方策として、宇宙に存在する地球環境で生きる人類という視点から、生命現象をさらに深く理解する領域を開拓することも重要と考えられる。そのために、健康の課題に影響を及ぼす可能性のある複数の科学分野について、それらを融合した研究の意義について論じてみたい。

1. はじめに

2019年、日本の医療制度は、世界でも類まれなアクセス性を有する保険診療の下で、一回の検査で膨大な量の遺伝子の情報を解析する検査を導入した。これは、がんゲノム医療ともよばれ、個別の遺伝子の特定の部位を一つ一つ必要に応じて検査する既存の方法ではなく、数100種類の遺伝子の配列部位を問わずに、一度の検査において解析するものであり、塩基配列を決定する技術が格段に進歩したゆえに可能となったものである（Sunami et al, 2019）。このような医療の進歩によって、この検査で明らかになる患者毎の遺伝子変化を参考にして、それを標的とした治療薬が使用できることになり、新たな治療の恩恵を受ける患者数の増加が期待されている。ところが、治療選択に有用な情報が数百倍から数千倍に増えているにもかかわらず、新しい治療を受けることができた患者の割合は1割程度と見込まれている。すなわち、取得できるゲノム情報が格段に増加したことに対して、それに相応するベネフィットは極めて限られているという厳しい現実が存在する。

このようながんゲノム医療の限界は、有用な治療薬が少ないことが大きな原因と考えられているが、忘れてはならないのは、解析しているゲノム情報だけを治療標的と考えて、薬剤開発を進めてよいのか、という本質的な問いも存在することである。この問いは、現在のがん研究全体に関わる課題であり、ここでの議論の枠外のものであるが、その一方で、それだけ多くのゲノム情報が得られているのであれば、そこから本来の目的とは別の事象が見つからないかという問いは、これからの議論の端緒になると考えられる。この別の事象は、医療では二次的所見ともよばれていて、既にその取扱いについては、治療に直接関わる医師のみでは十分に対応ができないことが、課題として認識されるようになってきている。その代表的な二次的所見は、遺伝性疾患の発症に直接的に関わる遺伝子変異である。それは、遺伝性腫瘍のこともあれば、生まれながらに発症する難病であることもある。

医学におけるゲノム医療での二次的所見の存在は、遺伝学の知識に基づく活動を促すこ

となり、このような情報を患者のみならず家族に正確に説明して、場合によっては発症前であっても検査の実施を考慮する専門的な医療人の育成が進められるようになった。このような職種は、遺伝カウンセラーとよばれ、専門の教育課程も増えてきた。ところが、二次的所見の中には、これまでの医学ではあまり話題にされてこなかった情報も見つかるようになってきた。その代表が、紫外線や X 線などの放射線、あるいは飲食物で摂取されるアルデヒド等の環境要因に対する生体の反応性を規定するものである。これらは、地球環境において生命活動を行う生物にとって、常にその生体影響を考慮すべき要因であるとともに、宇宙においては地球とは違う状況も考えなければならない環境科学の重要な研究対象である。現時点では、このような環境要因の生体影響に個人差が生じる情報を、医療現場において開示する体制は整っていない。しかし、疾患発症を予防するために、これらの二次的所見の意義を一人一人が正確に知ることができれば、環境要因に配慮した生活を営むことによって、避けた方がよい疾患の発症はかなり回避できる可能性がある。そのためには、環境科学と生命科学のさらなる融合が必要である。

2. がんゲノム医療とは

現在医療現場で行われているがんゲノム医療の目的は、根治が望めないがんにおいて、標準的治療がない場合に、既存の検査方法では入手することが困難な情報を、網羅的な手法を用いて解析することによって取得し、それらを参考にして新しい治療方法を検討することである。したがって、この場で解析される遺伝子は、過去の研究によって診断や治療に有用となる可能性が示唆されているものになるが、現実にはそれほど厳密なものではなく、将来治療の標的となる可能性となるものも含まれている。その多くは、分子標的治療の対象となる遺伝子であり、機能的には細胞の増殖に関わるものが多い。EGFR 阻害剤、ALK 阻害剤、B-RAF 阻害剤などはその代表的なもので、がんゲノム医療に限らず、通常個別の検査によっても使用可能である。また、近年急速に使用頻度が高まっている免疫チェックポイント阻害剤については、がんの種類によってはゲノム情報がなくても一律に使用できる場合があるが、ゲノム情報によって適応が決まる場合も多いので、がんゲノム医療における検査情報は極めて重要である。

がんゲノム医療とほぼ時を同じくして日本の保険診療において使用可能になった検査として、遺伝性乳癌・卵巣癌の原因となる BRCA1 と BRCA2 の変異を調べるものがある (Miki et al, 1994; Wooster et al, 1995)。これらの遺伝子検査は、がんゲノム医療にも含まれているが、その理由は、これらの遺伝性腫瘍の診断のみならず、PARP 阻害剤とよばれる新しい種類の治療が有効であるか否かの情報にもなるためである (Fong et al, 2009)。この新しい治療は、細胞の増殖に関わるというよりは、DNA の修復に関わるものと考えられている。これまでの多くのがん治療薬が、細胞増殖を抑制することで治療効果を発揮してきたのに対して、こちらの治療は DNA を治すことを標的とする点で、新しい治療戦略とみなされている。これまでの研究では、上述した 2 つの遺伝子変異が、新しい DNA 修復を標的とした

薬の有効性に寄与することが示されているが、その原理は、数多く存在する DNA 修復の種類の中でも、相同組換え修復とよばれる経路に大きく関係していると考えられている。相同組換え修復機構には、これら 2 つの遺伝子以外にも 10 種類以上の遺伝子が関わっていることが知られているために、現在のがんゲノム医療において、これらの遺伝子変異に関する情報を取得できるようになっている。ただし、これらの多くの遺伝子情報の全てが PARP 阻害剤の有効性判定に有用であるかと問われると、そこまでの証拠は不足していると言わざるをえない。その一方で、このような DNA 修復に関わる多くの遺伝子情報が簡単に取得できるようになったことで、これから領域融合の議論が始められることになるのである。

3. 医療における DNA 修復の情報がもたらす意義

DNA 修復は、多様な要因によって発生する DNA 損傷を修復する役割を担うために、その機能低下が生じた場合には、ゲノム異常を作り出す可能性がある。そのために、ゲノム異常が原因となる疾患発症のリスクを高めることになり、その典型例が、遺伝性のがんになりやすい家系におけるがん発症である。このような遺伝性腫瘍に関わる遺伝子は数多く知られていて、現在のがんゲノム医療とは別に、このような遺伝性変異を調べることは、遺伝子の種類によっては以前より積極的に行われていたが、治療を目的としたゲノム医療が開始されることに伴い、一挙に多くの遺伝子の情報が取得されるようになった。

それでは、多くの DNA 修復に関わる遺伝子の情報が入手された場合に、何に配慮する必要があるのであろうか。この問いに答えるためには、DNA 修復が、どのような場合に必要であるかを知っておく必要がある。医療では放射線を用いた診断や治療が頻繁に行われることから、これらの状況において、DNA 修復の理解は極めて重要である。医療における放射線の管理は、遵守すべき法律があるとともに、放射線線量をモニターする方法も状況に応じて適切なものが整えられている点で、ある程度は防護の考え方は周知されていると考えてよい。ここで、ある程度と言わざるをえないのは、放射線防護をより適切に行った方がよい状況は時々存在するからである。例えば、世界で最も X 線を用いた CT スキャンが行われるのは日本であるが、その検査によるベネフィットがリスクを上回る判断が、曖昧である場合がないとは言えない。

DNA 修復の遺伝子の情報が、本来の目的である診断や治療ではなく、将来起こりえる疾患を予防するためにも用いられているよい例が、医療放射線の分野においてみられる。家系内に若年発症のがんが多発する病態は、Li-Fraumeni 症候群とよばれ、がん抑制遺伝子としてがんにおいて高頻度に変異をおこしている分子である p53 の変異が、遺伝性に引き継がれることが原因となっている (Malkin et al, 1990; Srivastava et al, 1990)。起こりえるがんの種類には特徴的なパターンが知られ、脳腫瘍、肉腫、乳癌、副腎皮質癌の頻度が高いが、これら以外のがん種であっても、家系内に集積する。この疾患において欠失する p53 は、極めて役割の多い分子であるが、その中で重要な役割としてあげられるのが、放射線などによって DNA が損傷された場合、その情報を細胞内で適切な形で処理することである。その

ため、p53の機能が低下していると、放射線照射などによって、DNAの異常などの生体内での変化がおこりやすくなる。もし、このような情報を知らずに、医療放射線にばく露されることが続くと、がん発症のリスクも上昇するために、診断のために大量の放射線を使用することはなるべく避けて、核磁気共鳴の原理に基づく画像診断法であるMRIで定期的な検査をすることが薦められている。ただし、この症候群が広く知られているわけではないために、p53の遺伝性変異を有していても、見逃されている人はある程度存在すると考えられている。また、正確に診断されたとしても、MRIを用いた定期的な検査を受けることによって、早期にがんを発見できている人もまだ少ないと思われる。すなわち、有用なゲノム情報を取得することができたとしても、そのベネフィットが広く受けられていない現状が存在する。

治療におけるDNA修復の意義については、前述したPARP阻害剤の適応がそのよい例である。また、近年急速に導入が進んでいる免疫チェックポイント阻害剤の適応を決めるにあたって、ゲノム全体における変異頻度の増加が、よい指標として用いられ、その一つの原因として、ミスマッチ修復とよばれる修復機構の低下がある。このように、DNA修復の異常があることがわかったことにより、新しい治療が選択できることについては、医療現場では広く知られている。その一方、DNA修復に異常がある場合には、避けた方がよい治療については、一般的にはまだ理解が浸透していないように思われる。その典型例が、Li-Fraumeni症候群における放射線治療である。この病態によって発症したがんを治療するために放射線治療をしたところ、照射した皮膚に別のがんが発生したという例はまれではあるが散見される。このような例も存在することから、米国の学会では、この症候群においては、放射線治療を避けるべきであると、ガイドラインで示している(Hosoya and Miyagawa, 2021)。

がんに対する既存の薬剤の多くは、DNAに損傷を与えることで抗腫瘍効果を発揮するために、DNA修復の理解が必要になる。この情報をゲノム検査から引き出すことは技術的には可能であるが、個々の薬剤の有効性を事前に予測することに活かすことは、現実的にはまだ難しい状況である。それは、薬剤の感受性が一つの遺伝子変異のみで決定的になることは少なく、複数の要因が影響を及ぼすことが多いからである。

これまでに示したように、新しい治療選択をもたらすことが期待されて導入されたがんゲノム医療によって、多くの遺伝子情報が得られるにもかかわらず、それらの有効な活用が医療という限定した場面においてすら、一部にとどまっていることがよく理解されるであろう。

4. 環境科学におけるDNA修復の情報をもたらす意義

次に、引き続き前項と同じDNA修復を取り上げて、その情報の意義を医療現場以外での環境において考察してみたい。現代社会においては、業務としてDNA損傷作用にばく露される環境は数多く存在する。DNA損傷性の化学物質を大量に使用する工場での作業環境や、

電離放射線にばく露される可能性のある原子力産業などでは、既知の危険物質については、厳密な管理がなされるとともに、ばく露の量的制限が規定されていることが多い。このような産業衛生は、20世紀における衛生学を中心とした医学の成果と考えられるが、ここで問題提起したいことは、これらの情報は必ずしも不変的なものではないということである。電離放射線にばく露される場合、眼の線量限度は、近年引き下げられた。その理由は、これまで長年にわたる疫学調査によって、放射線による白内障は、当初の広島や長崎における原爆被ばく者で発見された線量の閾値よりも低い線量で発症する証拠が蓄積してきたからである。このように、細胞レベルで影響を及ぼす作用に対して、量的な制限が規定されていても、疫学調査が積み重ねられることによって、当初の数値設定が変わることは様々な場面でありえることである。電離放射線の生体影響については、より低い線量限度になったことになるが、このような場合に課題となるのは、低線量の放射線への感受性の個人差である。

低線量の放射線影響については、以前から議論のあるところであり、放射線の照射方法や生体影響の指標によって様々な仮説が提唱されている。この議論は今後も続くと思われるが、以前と比べて分子レベルの研究結果が応用されるようになった今、感受性の個人差については、より詳細な解析が可能になるとと思われる (Sakane et al, 2020)。特に、前述したゲノム医療が本格化し、その枠の中でも放射線によって生成された DNA 損傷を修復する遺伝子の個人毎の変化の情報が簡単に取得されるようになると、これらの情報を統合的に理解する動きがもっと存在してもよいのではないか。

医療においては、古くから放射線に高い感受性を示す病態が知られていて、血管拡張性小脳失調症 (Ataxia Telangiectasia: AT) とよばれる疾患が認知されている。この疾患では、毛細血管拡張、小脳失調症、免疫不全による感染症、発がんリスクの増加に加えて、放射線に弱いことが特徴となり、遺伝性で、小児期に顕在化する。この疾患の原因は、単一遺伝子の遺伝性変異によることが想定されていたが、分子遺伝学の研究の成果によって、ATM という遺伝子の変異が原因となることが明らかにされた (Savitsky et al, 1995)。さらには、その後の細胞生物学的研究によって、DNA が切断されたことを感知した ATM が、リン酸化の作用によって前述した p53 を活性化することが明らかにされた (Banin et al, 1998)。この ATM-p53 という関係は、DNA が損傷された場合に、細胞が応答する情報伝達経路の代表的なものとして認知され、その後の同類の細胞内の情報伝達経路の同定にも大きく貢献している。放射線の感受性を入り口で規定する ATM と、がんで最も高頻度に異常を起こす p53 が、このような関係を有することは驚くべきことである。

このような特徴をする ATM 遺伝子は、現在のがんゲノム医療でも遺伝子リストに必ず入っているため、個人毎の変異の情報は入手が可能であるが、それがどのように活用されているのであろうか。もし遺伝性の病的変異であることが判明した場合には、乳癌の早期発見のための検診が薦められることが多いが、放射線の使用についてはあまりはっきりした考え方は定まっていない。放射線に高い感受性を示す疾患から見つかったのに、その変異が一般のゲノム医療で見つかった場合に、放射線との関係があまり強調されないのはなぜである

うか。それは、遺伝性疾患で見つかる場合は、両親由来の2つの遺伝子の両方が異常をおこなっているのに対して、ゲノム医療で見つかる場合は、片方の遺伝子の変異のみであるからである。すなわち、片方の遺伝子に変異をしていても、もう片方の遺伝子が正常にはたらいれば、放射線感受性は細胞レベルではそれほど大きくは変化しない。ところが、がんの大規模な疫学調査では、片方の変異のみであっても乳癌のリスクは増大する報告が多数存在する。このような事実から発生する疑問としては、それでは放射線感受性に関する大規模な疫学研究を乳癌と同じように実施したら、どのような結果がでるのであろうか。現時点での問いに答えられないのは、放射線感受性を大規模に疫学研究するためには、医学の中での分野融合が、もう少し進まないといけないことが一つの原因となっている可能性がある。すなわち、細胞レベルで放射線感受性を測定することは容易であるが、わずかな放射線感受性の変化を定量的に個人のレベルで大規模に調査するためには、方法に工夫が必要とされるからである。しかし、より簡便な方法で実施できれば、ATM 変異が二次的所見で見つかった場合の放射線感受性について、より具体的な方策が示せるかもしれない。このような理由があって、放射線感受性を規定する最も有名な遺伝子である ATM のゲノム情報は、環境における低線量放射線の個人差を説明するまでの状況には至っていない。

放射線生物学とがん研究の融合に果たした ATM の研究は先駆的であるとともに、後に続く研究のよいモデルとしても、医学における分野連携に貢献している。その筆頭は、AT とよく似た疾患であるが、地理的には偏在して発症しているナイミーヘン染色体切断症候群 (Nijmegen Breakage Syndrome: NBS) である。オランダのナイミーヘンで発見されたために、このように命名されているが、放射線に高い感受性を呈する点では AT と似ている。NBS の原因遺伝子である NBS1 も、この疾患において変異している遺伝子として分子遺伝学的研究によって同定されたが、その後の細胞生物学的研究によって、ATM と近い分子関係にあり、ほぼ同じ経路での役割を果たすことが判明した (Carney et al, 1998; Varon et al, 1998; Matsuura et al, 1998)。遺伝性疾患である NBS 自体は極めてまれにしか発生していないが、ATM と同様に、以前からがんにおける変異の有無が注目されて研究が行われていた。その役割は ATM と類似するために、がんにおける変異の分布も同じような結果がえられることが期待されていたが、想定外にも、がんにおける遺伝性変異については、かなり人種的に偏った少数の変異しか発見されていない。国際的なガイドラインでは、ある人種にみられる遺伝性バリエントがある場合には、定期的な乳癌の検診が薦められているが、このバリエントは日本では発見することが難しい。ここでは変異という用語よりは、一般に広く見つかる点において、バリエントという用語の方が適切と思われる。その一方で、日本を含む東アジアに出現しやすい遺伝性バリエントが、報告されている。当初、このバリエントは日本人における乳癌発症のリスクを有意に高めると報告されていたが、より大規模な日本人を対象にした分子疫学的研究によって、そのリスクはそれほど高くないとされた。そのため、NBS1 は、がんリスクの評価においては目立たない存在となっているが、その一方で、この日本人に見つかるバリエントは、放射線の感受性に関わるとの報告がなされている

(Tomioaka, 2021)。もし、この情報が、大規模疫学研究によって、日本人の放射線感受性の個人差の原因になっていることが示唆されるようであれば、環境における低線量放射線に対する個人差の研究への応用も期待される。

5. 生活習慣における DNA 修復の情報がもたらす意義

古くから言われていることであるが、健康維持のために、禁煙と節酒は代表的な生活習慣に関わる行動である。タバコの DNA に対する作用は一般社会において比較的浸透していることもあり、禁煙の率は高まっているのに対して、理解が不十分であるのは節酒の方である。アルコールは代謝の過程でアセトアルデヒドを生成するが、この過程を制御する酵素活性が人によって異なるために、アセトアルデヒドが蓄積しやすい場合があり、特に日本人にその傾向が強いことは国際的にも有名である。このアセトアルデヒドが DNA に影響を与えることが明らかになり、さらにその構造変化を修復する機構も近年解明された。この科学の進歩は、アルコールとは別に、小児の難病であるファンconi貧血の病態解明によってもたらされた。

ファンconi貧血は、遺伝性の疾患であり、発育異常とともに貧血を含む造血異常を特徴とする。この造血異常は、貧血の他に、白血球と血小板の減少を伴うために、再生不良性貧血とよばれる病態を呈することになる。この病態の原因遺伝子は 20 種類以上報告されているが、それらの主な役割は、DNA 鎖の間に生成される架橋とよばれる異常な化学結合を除去することであり、架橋修復ともよばれる DNA 修復の一つである。この領域では、長年にわたって、ファンconi貧血で変異を生じている遺伝子と、架橋修復に関わる遺伝子の両方の観点から研究が進められ、多くの種類の分子の同定とそれらの役割が解明されてきた (Strathdee et al, 1992; Katsuki et al, 2021)。その過程においては、前述した遺伝性乳癌・卵巣癌の原因となる BRCA2 が、このファンconi貧血の原因分子の一つと同じものであることが明らかになり、相同組換え修復が架橋修復においても重要な役割を果たすことが発見されている。細かいことになると、DNA 修復の各々の経路は原則として独立しているが、この場合が例示するように、相同組換え修復が他の修復と部分的に重なることもある。

アルコールの代謝産物による DNA の変化が、架橋修復の経路によって修復される発見は、異分野の研究融合という観点で衝撃的であった (Langevin et al, 2011; Hodskinson et al, 2020)。ファンconi貧血においては、架橋修復が著しく低下するために、アセトアルデヒドが蓄積すると、DNA 損傷のレベルはかなり高くなる。ファンconi貧血の原因となる遺伝子の一部は、現在のがんゲノム医療においても検査対象になっているが、その目的は、治療選択の参考のためである。この経路の異常が相同組換え修復の異常とも結びつくために、PARP 阻害剤が有用である可能性はあるが、まだ臨床レベルの十分な証拠は不足している。また、既存の抗がん剤の中では、白金製剤とよばれるものが DNA 鎖間架橋を生成する代表的なものであるために、その感受性を予測するためにファンconi貧血遺伝子のゲノム変異情報が有用となる。それに加えて、アルコール摂取による DNA 損傷の蓄積を示唆するため

にも有用な情報となる可能性を有するものである。まさに、難病研究と生活習慣に関わる代謝研究が、予期せずして融合した結果得られた重要な情報である。

6. 大気環境における DNA 修復の意義

生活習慣の影響がおこりやすい室内から、次に屋外に出た場合の、DNA 修復の意義について考えてみたい。屋内と屋外の環境の違いで最も大きな生体影響を与える環境因子の一つが、紫外線であろう。皮膚の健康に気をつける場合には、紫外線防護のための服装や皮膚のクリームが有効であることが広く知られているところであるが、このレベルをはるかに超える対応が必要なことがある。それは、紫外線に対する感受性が一般のレベルよりもはるかに高い病態の場合である。これをバリエーションではなく病態と言わなければならないのは、皮膚の炎症をはじめとする症状が、医療的対応を要することに加え、皮膚癌の発症頻度が桁違いに高いためである。さらには、皮膚の症状とは別に、小児期に神経発達に異常をきたす病態を合併することもあり、以前からその原因について、分子遺伝学分野と細胞生物学分野が連携して活発に研究が行われていた。

紫外線に高い感受性を示す病態は、色素性乾皮症 (Xeroderma Pigmentosum: XP) とよばれ、紫外線によって生成される DNA の構造異常を除去する修復経路であるヌクレオチド除去修復を構成する遺伝子の遺伝性の変異によって発症する (Tanaka et al, 1990)。この修復経路は、数多く存在する DNA 修復機構の中でも、最も早くに全体像が解明され、その後の研究のよいモデルとなっていることは、科学研究の在り方を考える上で重要なことである。その理由は、病態を直接観察して治療する領域である臨床医学と、遺伝性であるゆえにその原因を追究する遺伝学、そしてその異常のメカニズムを解明する生物学の連携が極めて自然な形で進んだからである。XP の研究は、科学の専門性の細分化が時代とともに進む時間的経過の中では、まだ横のつながりがスムーズにとれる時代に始まったこともあり、融合的研究の推進に幸いしていたかもしれない。

数多く存在する XP の原因遺伝子の中で、一部の遺伝子は、現在のがんゲノム医療のリストにも収載されている。その理由は、XP の診断を目的としているのではないことは当然であるが、ある種の抗がん剤の有効性を知るために有用であることが想定される。その薬剤は、白金製剤であり、前述した DNA 鎖間架橋を形成するために、架橋修復の過程に部分的に関わる遺伝子であれば、その感受性に関わることになる。その一方で、もしゲノム医療で解析が可能な XP の遺伝子が遺伝性に変異をおこしていることが分かったとしたら、どのような問いが発生するのであろうか。遺伝性疾患である XP は、原因遺伝子の両親由来の 2 つが異常をおこすため発症することが多いため、がん患者で二次的に発見される遺伝性の変異が存在するのであれば、片方の遺伝子のみと想定される。すなわち、紫外線によって生じる DNA の構造異常を修復する機能が XP ほどには低下していないが、正常レベルではない場合に、その情報を活用する手段はないのであろうか。この問いに対しては、大規模な疫学研究によって、ヌクレオチド除去修復に関わる遺伝子のバリエーションと紫外線感受性の関係を

調べる必要があるが、軽度の紫外線感受性の変化を客観的に評価することが難しい可能性は残る。

紫外線によって皮膚癌のリスクが格段に増大する XP とは別の研究であるが、航空機のパイロットや客室乗務員の発がんリスクは以前より議論がなされている。その中でも注目すべき報告は、多数の疫学研究をまとめて解析した結果、皮膚癌の一つである黒色腫（メラノーマ）の発症リスクが、一般の集団と比べ2倍程度高いというものである（Sanlorenzo et al, 2015）。メタアナリシスであるために、国や人種、さらには飛行経路による影響が出にくい状況での解析である。この結果より、航空機の長時間にわたる搭乗が、何らかの原因によって黒色腫の発生を促進している可能性は十分に考えられる。その原因として候補になるのは、宇宙からの電離放射線と紫外線であろう。これ以上の詳細な原因を現時点で知ることは難しいが、紫外線に対する高感受性の結果としてこのような腫瘍が発生することも想定されるために、将来的にはヌクレオチド除去修復の遺伝子のバリエーションとの関わりも、より詳細に検討されることが期待される。また、紫外線に限らず、中性子をはじめとして宇宙からは電離放射線が飛来するために、高度が高いところを飛行する場合の被ばく管理は、航空会社の健康管理においても重要な課題となっている。航路によって現在は簡単に被ばく線量が推定できるために、一定の期間における総線量が、管理を行う場合の参考値になるが、放射線感受性の個人差も将来的には考慮することが可能になるかもしれない。

7. 宇宙環境における DNA 修復の意義

航空機に長時間搭乗した場合の健康維持の課題については、前述したように多くの研究がなされているが、さらに高度が高くなった宇宙に人類が行くことが珍しくない時代になると、これまで身近なところから議論してきたゲノム医療や DNA 修復の関わりも、新しい角度からの検討が必要になると思われる。宇宙放射線については、測定が可能であり、また地上における研究も参考になるが、無重力の生体影響については、まだ検討すべき課題も多い。これまでも宇宙と生命の関係については、分野横断型の研究の果たす役割の重要性が広く認知されてきたと思われるが、まだ科学的データの集積は極めて少なく、既知の科学的知見からの推論では、解釈が難しいデータも出ていることが容易に想定される。

細胞生物学的研究によって明らかにされてきた生命現象の基本原理は、地球の地上において重力が存在し、大気で覆われている状況で研究を行った成果に基づいている。その中で、ここまで環境科学と生命現象の関わりとして重要な地位を占める DNA 修復をテーマとして、現在医療として情報収集が可能なゲノムを例にとり、具体例やモデルとなる研究を紹介してきたが、宇宙を舞台にした場合、これまでの科学とは異なる原理を提唱しなければならないことも想定される。この点において、まさに、本書のめざす科学の在り方を具体化する領域になるかもしれない（図 1）。

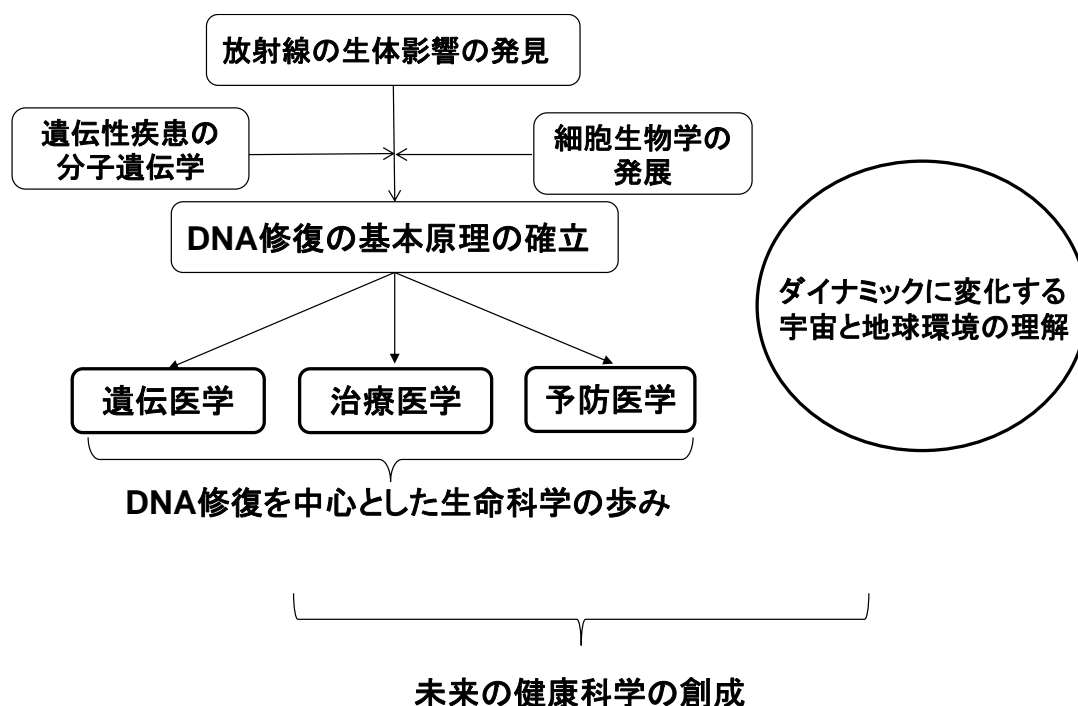


図1 DNA修復をモデルとした生命科学と環境科学の融合による健康科学の創成
 20世紀半ばにおける放射線の生体影響の発見は、電離放射線や紫外線に高感受性を示す遺伝性疾患における原因遺伝子の解明や、細胞生物学全般の発展により、DNAが損傷を受けた場合の修復機構の確立に貢献してきた。その成果は既に、高発がん家系の同定や新しいがん治療の開発に応用されているが、人類を取り巻くより広い環境の理解を深めることによって、新しい健康科学の創成にもつながるものである。

DNA修復の対象となるDNA損傷は、化学的あるいは生物化学的な作用のほかに、物理学的作用によっても生じるために、宇宙環境で発生するDNA損傷の中には、地上で発見されたものとは異なるものが存在するかもしれない。例えば、太陽は11年周期で、一時的に活動が活発になる。また、太陽の巨大フレアが発生すれば、大規模な磁気嵐のみならず、X線や高エネルギー粒子線が想定を超えるレベルで生成される。当然それに対応するDNA修復機構も異なるものが活性化する可能性がある。これまで、医療から環境に至るまでのDNA修復の情報の活用を議論してきたが、宇宙での生物学を深化させるのであれば、DNA修復は極めて重要な領域になるであろう。

8. 社会で研究成果が理解されるためには

これまでに紹介した、医療から宇宙環境に至るまでのDNA修復に関わる情報に基づく個別の対応についての考え方は、社会での理解が必要であるが、このような情報は必ずしも正確に理解されるとは限らない。このような場合には、広い意味でのリスクコミュニケーションが必要と考えられるが、この手法自体が分野の特性に応じて確立しているわけではない

ので、科学者にとってはこれからの課題と考えられる。リスクコミュニケーションという言葉が頻繁に使われるようになったのは、福島原発事故に関係した放射線の健康・環境影響が大きな話題となった時からと思われるが、それは当初の情報伝達の方法が必ずしも成功しなかったことが主なきっかけになっている可能性がある。社会とコミュニケーションを取る経験がない研究者が、突如として広く社会に情報を発信する必要性が生じた時、正確に情報を説明していると考えていても、それが発信者の意図のようには伝わらない可能性は十分に想定される。とりわけ、環境と健康が関係する話になると、社会からの関心も大きくなるが、これらの分野は利益相反に関わる案件も生じやすい。

この10年間で、放射線に関係するリスクコミュニケーションについては、関係者間での考え方の共有が進むとともに、教育の現場にも導入される努力が続けられてきた。具体的には、医学教育のカリキュラムの中に組み込まれる取り組みがあるが、この考え方は放射線に限らず、より広い分野において認知されるべきではないか。全く同じことではないが、コミュニケーションの手法が必要という点において、ゲノム情報の説明においても慎重な対応が必要とされる。医療における診断や治療においてゲノムの説明をすることは、これまでも行われていることで、多くの場合問題となることはないが、二次的所見として遺伝性疾患の説明を行うとなると、必ずしも医療人が適切に対応しているとは限らない現状がある。また、患者として、あるいは家族として、情報を開示される立場に立ってみると、説明される言葉や基本的な科学的考え方がよく理解できないことは、容易に想定されることである。すなわち、両者ともに共通の言葉で情報を理解することが難しくなる状況が存在するのである。

医療に関して社会での理解を深めるために、最近では学校においてがん教育が盛んに行われるようになった。その場合、学校の教員というよりは、医療現場で実際にはたらいっている医師などが教育を担当することが多い。その成果を評価するには、まだ時期が早いかもしれないが、このような取り組みは、ゲノム情報が簡単に取得できるようになった時代においては、重要なことである。特に、医療での意思決定の場にとどまらず、医療現場の外での行動にも大きな影響を与える可能性のあるゲノム情報が存在する以上、社会の混乱を招かないようなコミュニケーションと教育の取り組みが必要となる。

がん教育の学校での取り組みは、社会人を対象とした教育活動とも密接に連携している。学校での教育が開始される前から、学会等の組織が主体となって、市民向けの公開講座において情報が発信されていたが、高等教育機関である大学からの取り組みも最近では求められるようになった。文部科学省は、がん医療を担う専門医療人の育成を促進するために、2007年より医学系の大学院を対象として、通称「がんプロフェッショナル養成プラン」を15年にわたり支援してきた。当初は、大学院における専門的医療人の育成にかなり特化した取り組みであったが、年々社会との関わりが重視されるようになった。例えば、がんサバイバーとよばれるがんを経験した人が大学院生を対象とした教育を担当することや、外部評価委員会の委員として教育活動を評価することに参加することなどは、これまでの大学院教育

にはあまりみられないことであった。また、市民公開講座を大学院が主催することも多くなった。このような取り組みは、2020年の新型コロナウイルスの出現によって、対面形式からオンラインによって行われることが多くなったが、新しい教育の方法として定着しつつある。対面では質問の数は限られていたが、オンラインのチャットを使用して質疑応答をすると、極めて双方向性に議論が深まることを経験されることも多いと思われる。このような機会に触れてみると、社会との会話を重ねることによって、教育と研究はさらに深化していることを実感できるのではないか。

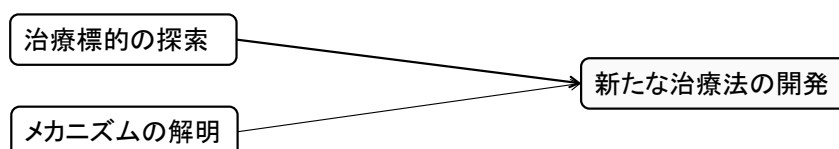
社会と連携した活動の例として、前述したがん医療について紹介してみたい。日本も含めて世界各国には患者組織が多数存在し、場合によっては医学の専門人との情報交換をかなり密に行っていることもある。その中で、膵臓癌の取り組みは、教育と研究に対する適切な提言を行ってきたよい例と思われる。がんの中でも最も難治である膵臓癌は早期発見が難しいことが知られているが、それとともに、その原因についても他のがんほどには十分な研究成果が得られていなかった。このような状況において、遺伝性腫瘍がそれなりの頻度で存在する情報を適宜発信されていたことは、その後の遺伝性膵臓癌の分子レベルでの研究の発展とも関連して、極めて重要な活動であったと考えられる。

以前は、膵臓癌における遺伝性の頻度は、無視はできないにしても、乳癌や大腸癌と比べると少ないと思われていた。ところが、ゲノム研究の進歩によって、遺伝性乳癌・卵巣癌で変異を生じている BRCA 遺伝子の変異が膵臓癌においてもある程度の頻度で存在することが明らかになり、関係する遺伝子も含めて、メカニズムを解明する研究がかなり活発になっている。がんゲノム医療は、この動きに拍車をかけているが、科学的に明らかになっていることは、遺伝性や非遺伝性を問わず、BRCA 遺伝子を代表とする相同組換え修復に関わる遺伝子の異常は、当初考えられていたレベルよりも多いことである (Casolino et al, 2021)。この情報に基づいて、BRCA 変異の場合に使用が可能な PARP 阻害剤は、膵臓癌でも同様の異常がある場合に使用できるようになった。このような新しい治療を選択できるということが研究の成果として重要であることに加えて、相同組換え修復異常に関わる遺伝子異常が発見された場合には、それが遺伝性である場合は、家系内の遺伝子検査をすることによって、未発症で遺伝子変異を有する親族が特定できる。この情報があることで、定期的な検査によって早期発見ができるために、大きなベネフィットをもたらす可能性が高い。ゲノムだけで発症が決まるわけではないが、リスクの高い集団を特定することにより、その時代において施行可能な予防や早期診断に関する介入を行うことによって、生命予後を格段に向上させることが可能となるのである。ここでは、膵臓癌を例として説明したが、今後健康維持に関係する様々な要因とゲノム情報が科学的により精緻にリンクがされると、生活習慣や環境に対する改善方法も可能となるのである。このような科学の長期的な視点からの社会への貢献において、研究早期の段階から、研究者コミュニティの外での社会との対話は、研究者の動機付けや思考に潜在的に影響を及ぼすものである。

9. 研究の基本をみつめて

ここまで、がんゲノム医療を入口として、DNA 修復の医療から宇宙環境における人間の健康維持への関与について説明した。そこでは、専門性が追及された科学分野が、ダイナミックに連携と融合を繰り返しながら社会に貢献できる成果を生み出すに至った経緯も、モデルとして紹介することができた。健康の維持という観点では、生活習慣の改善や早期診断の介入は、身体への侵襲性も少ないために、研究の成果を取り入れることはスムーズに行われるかもしれない。その一方、個人の感受性に基づいて、行動に制限を加えることについては、まだ議論が必要である。ただし、本書で議論されている分野融合がさらに加速される時代においては、このような個人の特性に応じた生活様式に関する取り組みが発展することが期待される（図 2）。

これまでの研究



これから求められる成果

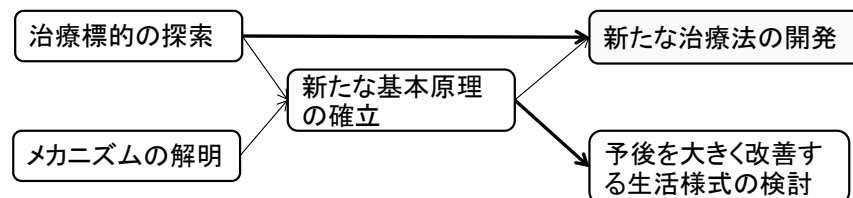


図 2 生命科学と環境科学の融合による新しい成果の創出

がん治療薬の開発に代表されるように、現在の治療開発には網羅的な治療標的の同定と、メカニズムの解明する研究が連携しながら貢献している。今後、新しい分野融合が促進されれば、これまでの研究では見えてこなかった原理が解明される可能性があるとともに、その成果として、単に治療開発にとどまらず、予防も含めた生活様式への科学的な介入も可能性になる可能性がある。

身体的介入という点で、侵襲度が高いのは治療である。これまで DNA 修復が治療の対象となった最初の例として PARP 阻害剤を取り上げた。ここまでの説明でお気づきかもしれないが、この薬剤が、DNA 修復機能が低下している場合に、がんに効くのは、どうしてであろうか。実は、正直なところ、確固とした原理で説明することは難しいのである。PARP 阻害剤が、がん治療に有効な理由は、合成致死 (Synthetic Lethality) とよばれる原理に基づいている (Hosoya and Miyagawa, 2014)。BRCA 欠損によって相同組換え修復がはたら

かない場合に、PARP という酵素の作用も阻害されると、2つの原因によって細胞は生存できなくなり、これを合成致死という。ところが、BRCA の 1 つの遺伝子をはたらいっている正常細胞では、合成致死とはならず、細胞は生存できる。この原理が PARP 阻害剤の論文にはどこにでも紹介されているが、それではなぜ 2 つの機構が異常をきたすと細胞は生存できなくなるのであろうか。

PARP 阻害剤の有効性に関する合成致死の概念は、修復されない DNA 損傷は細胞にとって致死的であるとの想定で、これまで曖昧に説明がなされてきた。その一方で、合成致死の原理は他の遺伝子や機構にも適応されてよさそうであるが、現時点でそれに続くものが実用化されていない。一見成功しているように見える研究成果の応用も、実は、最も根源的な原理が確立していないと、その後の発展が妨げられる可能性がある (図 2)。せつかくの研究がこのような運命をたどらないためには、もう一度原点を振り返ることも重要である。

参考文献

K Sunami et al., Feasibility and utility of a panel testing for 114 cancer-associated genes in a clinical setting: A hospital-based study. *Cancer Sci* 110:1480-1490, 2019

Y Miki et al., A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene *BRCA1*. *Science* 266:66-71, 1994

R Wooster et al., Identification of the breast cancer susceptibility gene *BRCA2*. *Nature* 378:789-792, 1995

P. C. Fong et al., Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 361:123-134, 2009

D Malkin et al., Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 250:1233-1238, 1990

S Srivastava et al., Germ-line transmission of a mutated p53 gene in a cancer-prone family with Li-Fraumeni syndrome. *Nature* 348:747-749, 1990

N Hosoya and K Miyagawa, Implications of the germline variants of DNA damage response genes detected by cancer precision medicine for radiological risk communication and cancer therapy decisions. *J Radiat Res*, 62 (Suppl. 1): i44-i52, 2021

H. Sakane et al., Biological effects of low-dose chest CT on chromosomal DNA. *Radiology* 295:439-445, 2020

K Savitsky et al., A single ataxia telangiectasia gene with a product similar to PI-3 kinase. *Science* 268:1749-1753, 1995

S Banin et al., Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* 281:1674-1677, 1998

J. P. Carney et al., The hMre11/hRad50 protein complex and Nijmegen breakage syndrome: linkage of double-strand break repair to the cellular DNA damage response. *Cell* 93:477-486, 1998

R Varon et al., Nibrin, a novel DNA double-strand break repair protein, is mutated in Nijmegen breakage syndrome. *Cell* 93:467-476, 1998

S Matsuura et al., Positional cloning of the gene for Nijmegen breakage syndrome. *Nat Genet* 19:179-181, 1998

K Tomioka et al., *NBS1* I171V variant underlies individual differences in chromosomal radiosensitivity within human populations. *Sci Rep* 11:19661, 2021

C. A. Strathdee et al., Cloning of cDNAs for Fanconi's anaemia by functional complementation. *Nature* 356:763-767, 1992

Y Katsuki et al., RNF168 E3 ligase participates in ubiquitin signaling and recruitment of SLX4 during DNA crosslink repair. *Cell Rep* 37:109879, 2021

F. Langevin et al., Fancd2 counteracts the toxic effects of naturally produced aldehydes in mice. *Nature* 475:53-58, 2011

M. R. Hodskinson et al., Alcohol-derived DNA crosslinks are repaired by two distinct mechanisms. *Nature* 579:603-608, 2020

K Tanaka et al., Analysis of a human DNA excision repair gene involved in group A xeroderma pigmentosum and containing a zinc-finger domain. *Nature* 348:73-76, 1990

M. Sanlorenzo et al., The risk of melanoma in airline pilots and cabin crew: a meta-analysis. *JAMA Dermatol* 151:51-58, 2015

R. Casolino et al., Homologous recombination deficiency in pancreatic cancer: a systematic review and prevalence meta-analysis. *J Clin Oncol* 39:2617-2631, 2021

N Hosoya and K Miyagawa, Targeting DNA damage response in cancer therapy. *Cancer Sci* 105:370-388, 2014