

## 【インタビュー】

## 日本の癌化学療法の黎明と癌研究

杉村 隆

(日本学士院長, 国立がんセンター名誉総長, 東邦大学名誉学長)

インタビュアー: 相羽 恵介 (東京慈恵会医科大学内科学講座腫瘍・血液内科)

平成 27 年 3 月 4 日収録

相羽 恵介: 杉村隆先生は 1926 年のお生まれで、誕生日が 4 月 20 日ですので満 88 歳、お元気でいらっしゃって、丙寅という年回りです。現在は第 25 代日本学士院長を務められていて、国立がんセンターの名誉総長、東邦大学の名誉学長でいらっしゃいます。ご専門は実験発癌の研究で、ポリ ADP リボースを発見なさったという大変な業績をおもちです。

今日は、先生に癌薬物療法の黎明期から今までにいたるお話を伺いたいという企画を立てさせていただきましたのでよろしくお願いいたします。

## 放射線医学教室への入局とザルコマイシン

杉村 隆: 私は昭和 20 年に東京大学医学部に入学し昭和 24 年に卒業しました。1 年のインターンを終了後どこに行くかを決める時、解剖学の藤田先生が「人の行かないところへ行きなさい。」と私に言いました。調べましたら放射線医学教室には過去 5 年間東大からの入局者がいませんでしたので、昭和 25 年にそこに入局しました。当時放射線医学教室には中泉正徳先生という偉い先生がいました。ドイツでも有名な先生で、日本で最初の放射線医学教室を東大につくった人です。その先生の下で入院患者を担当し、外来も診たし実験もしていました。そこでは患者さんに放射線をかけるのですが、当時の放射線の機械は戦前の機械でコバルトではなく X 線で、140 V, 3 mA というひどいものでした。

一方、私は学生の頃から夏休みには現在の東京大学医学研究所 (当時の伝染病研究所) の 5 研へ遊びに行つて研究めいたことをしていました。梅澤濱夫先生と山本正先生がおられ、知り合いになりました。梅澤先生はカナマイシン、ブレオマイシンを発見されました。当時はペニシリン、ストレプトマイシンの発見もあり、何とかマイシンという名前の薬であれば、何かの病気に効くものがあるはずだというふうに皆が思っていたわけです。ペニシリンは細菌の壁を合成する酵素を阻害する、ストレプトマイシンは細菌のリボソームの蛋白に結合するということが当時はまだよくわかっていませんでしたので、とにかく何とかマイシンを投与すると、しかるべき病気に効くだろうという頃だったのです。そして梅澤先生が発見されたザルコマイシンがマウスのサルコーマに効くといわれました。

丁度その頃、僕の親戚で胃癌になった人がいて、効果があるという証拠もあまりないのですが、学会では話題になっていましたから、ザルコマイシンをもらって何回か注射しました。ところが、そのうちに不思議なことに、ザルコマイシンをつくっていた放線菌がザルコマイシンをつくらなくなったのです。コンタミして外れたか、あるいはコンタミしたものに変わってしまったか。とにかくザルコマイシンをつくる放線菌があったはずなのに、ザルコマイシンをつくらなくなりました。ザルコマイシンは華やかに登場したけど、尻すぼみになくなっていました。

相羽: ザルコマイシンは梅澤先生がつくられて、最初は患者さんにも投与されましたが、原因不明で放線菌の菌株がなくなってしまいました。一説には、ザルコマイシンの有効成分はどれだろうと一生懸命精製しているうちになくなってしまったという話もありますが。

杉村: クールドなものなかにザルコマイシンをつくる菌種があり、それがなくなってしまったと記憶しますが確かではありません。

古い論文を見れば、ザルコマイシンの報告がいくつか出てくるはずですが。それでザルコマイシンは卒業したわけです。

## Nitrogen mustard との出会い

杉村: その次に出会ったのが nitrogen mustard N-oxide, ナイトロミンです。東大薬学部の石館守三先生がナイトロミンを合成して、中泉教授のところへ持ってきました。そこで中泉教授が私にナイトロミンを紹介されたことが私の癌化学療法の始まりです。東大の古い病棟の 3 階の暗い 6 人部屋で、ナイトロミンの静脈注射を行ったのが第 1 号です。

相羽: 患者さんの病名は何だったのですか。

杉村: どこの癌だったかは記憶にありませんが、悪性リンパ腫ではありませんでした。悪性リンパ腫や血液癌であれば、もう少し希望がもてただろうと思います。甲状腺癌だったような気がしますが、残念ながら効果はありませんでした。ナイトロミンを投与された患者さんは副作用が強くて大変でした。また、ナイトロミンを静脈注射する時に漏れると皮膚が潰瘍化して大変でしたので神経質に注射を行いました。こうしてナイトロミンが私



杉村 隆 先生

にとって最初の癌化学療法との出会いとなりました。

先生はご存じでしょうが、第二次大戦中、ドイツから押収したイペリット（サルファーマスタード）を積んだアメリカの輸送船が、イタリアのバリー港でドイツ軍に爆撃され、イペリットが漏れて多くの人が死亡しました。生き延びた患者をパリにあったアメリカ軍の病院でアレキサンダー大佐が診たら、白血球が減っている。白血球が減るなら白血病の細胞がもっと減るだろうというのが、癌化学療法の始まりではないかと思えます。

それがサルファーマスタードで、そのSをNに変えてナイトロジェンマスタードになりました。さらにNにOを付けてマスク型にしたのが石館先生です。癌細胞は普通の細胞より細胞質のなかのpHが少し低いため nitrogen mustard N-oxide からナイトロジェンマスタードになりやすいことを利用した、かなり一生懸命考えた薬でした。これはマスク型の第1号ではないかと思えます。当時はペニシリンやストレプトマイシンがあれば効きながら、なぜ効くのかという作用機序がまったくわかりませんでした。わからないけれども効くことは確かです。ですから、いろいろな病気に何とかマイシンという効くものがあるだろうと思われていました。今では癌は一つの病気ではないと皆が思っていますが、当時癌は一つの共通な原因があってできている病気だと思われていましたので何とかマイシンが効くはずだと世界中が思っていました。そうこうしているうちに、私は放射線科を辞めました。

相羽：なぜ辞めたのですか。

杉村：今では放射線治療で癌は6割ぐらい治りますが、当時は2~3%しか治らなかったからです。

#### 癌の生化学の研究

相羽：放射線科を辞められて次はどうされましたか。

杉村：癌の生化学をやりました。まず東大の生化学、癌研の化学に行き、その後NIHのNCI (National Cancer Institute) で癌の栄養学をいろいろやりました。当時はアメリカでなぜこんな研究をするのかと思っていましたが、今になって思うとすばらしい研究でした。そこでは

蛋白にしてもL型グルタミン酸が何分子、L型アルギニンが何分子というふうに、光学異性体としても純粋なアミノ酸からつくる合成してできたダイエットですから本当に定量的にできます。しかもそれが全部水溶性でしたから何cc飲んだということによって、何が何分子入ったかがわかるのです。今でも私は、最終的には定量的な栄養学が重要ではないかと思っています。そこで研究したのは、各種の光学異性体のD型のアミノ酸を使うと痛だけ小さくなるのではないかというものでした。実際はそうはなりませんでしたが、それをきれいに証明したという点では、私はNCIに行ってもよかったと思っています。

相羽：あの時代は、いろいろな分野のキーパーソンみたいな人が育っていった時代ではないですか。

杉村：当時NCIには日本人は15~16人しかいませんでした。それで京大の早石修先生が一番偉く、NCIで室長をしていました。NCIの2年目、私の先生のグリーンスタインが急に亡くなったので、それを潮にクリーブランドのウェスタンリザーブ大学（現 ケース・ウェスタン・リザーブ大学）に行きました。そこは医学教育が特殊で、解剖学や生理学というのではなく、腎臓学といって腎臓の解剖も生理も、生化学も教えてしまうという新しい学校でした。そこでちょうどその頃発見されたコエンザイムQの生合成をしました。グリーンスタインのダイエットにはコエンザイムQが入っていないのです。動物の肝臓を測ると、コエンザイムQがちっとも減っていない。ですから、その頃ビタミンQと言おうとしました。そうすると商業価値も生じるでしょう。でも、ビタミンでないことはすぐわかりました。

#### がんセンターの創成期

相羽：先生はアメリカから帰られて、がんセンターにいらしたのは昭和37年ですね。

杉村：私が帰国したのは昭和35年で、がんセンターができたのは昭和37年でした。その頃、梅澤先生がブレオマイシンを熱心に研究されていました。犬の陰茎癌にブレオマイシンを投与すると治ってしまいました。また、ヒトの癌も肺癌が小さくなったりしました。ですからブレオマイシンはかなり使用されましたが、その後肺線維化が起こることがわかりました。そのためブレオマイシンはあまり使われなくなりました。一方、秦藤樹先生が発見したマイトマイシンは肺線維症があまり起こりません。発見されたのはマイトマイシンのほうが少し前だと思いますが、ブレオマイシンよりマイトマイシンのほうが臨床で長く使われることになりました。

相羽：マイトマイシンは現在あまり使われませんが、ついこの間まで胃癌、乳癌、大腸癌にマイトマイシンは盛んに使用されました。マイトマイシンは渋谷の土のなかの放線菌から発見されたといえますね。

杉村：そうでしたか。ザルコマイシンは鎌倉の土どか。

相羽：ブレオマイシンは福岡県の土のなかにいた放線



相羽恵介 先生（インタビュアー）

菌からでしたね。

杉村：梅澤先生はあちこちを歩いた靴を持ってこさせて、靴についた泥を培養するのです。日本国中は1m<sup>2</sup>も余さないぐらい全部取ったとおっしゃっていました。ブレオマイシン、マイトマイシンには皆希望をもっていました。その後、カルチノフィリン、カルチノスタチン、ネオカルチノスタチンなど、いろいろなものが出てきました。アドリマイシンの構造を少しずつ変えていくと、心毒性がなくなってきます。しかし、心毒性がなくなると同時に効果もなくなってしまいます。ですから副作用と効果が離れない。それは当たり前です。正常細胞と細菌が100 m 違うとすれば、正常細胞と癌は2 cm ぐらいしか違わないのです。そこをうまく切り分けていこうという薬は今でもなかなかないのではないのでしょうか。抗癌剤というのは、われわれが副作用と言っている毛が抜ける、血が出る、白血球が減るとというのが主作用で、癌が小さくなるのは抗癌剤の副作用のためと思うこともあります。しかし、現在は副作用の軽減も非常に工夫されています。

昭和41年から42年にかけて、私はポリADPリボースを見つけました。ポリADPリボースはNAD (nicotinamide adenine dinucleotide) のニコチンアミドを取ってADPリボースという部分を蛋白に結合させます。また次のNADの分子のニコチンアミドが取れて、それが先のADPリボースのAMPのところのリボースに結合させます。それによりADPリボース-ADPリボースと長くなります。そして分子量が1,000あるいは2,000となり、ADPリボースが20個程度結合したポリADPリボースを作成しました。昭和40年代の後半、私の友達であったイギリスのシドニー・シャルが、X線をかけた細胞にポリADPリボシル化酵素の阻害剤を投与するとX線の効果が増強されました。

相羽：それは放射線増感効果ですか。

杉村：そうです。マウスにエーリッヒの細胞を植えてブレオマイシンを投与すると少し寿命が延びます。それにADPリボシル化酵素のインヒビターを加えらると寿命が延びました。つまり増感効果があるわけです。

それは昭和50年頃に化学療法の雑誌に発表しています。ポリADPリボースは日本で発見したものでしたから、2000年代の初めに藤原財団がサポートして日本でよくシンポジウムをやりました。イギリスの分子生物学者たちがその阻害剤はヒトの癌の薬になるとして、第III相試験まで行い欧州では使用されています。いま日本ではエーザイが第I相試験を行っているのではないのでしょうか。

相羽：しかし、今のところ放射線増感剤は全部失敗していますね。

杉村：そうですね。ただ卵巣癌や乳癌ではDNA修復に問題があります。BRCA1やBRCA2に(BRCA1/2)に問題がある乳癌にはADPリボシル化酵素の阻害剤効果があります。なぜかというADPリボシル化酵素は一種のDNAの修復酵素です。DNAの修復酵素はいくつもありますが、BRCA1/2の機能が損なわれている場合に、ADPリボシル化酵素を阻害するとDNAの障害が強くなるから化学療法剤として使われています。BRCA1/2(BRCA1/2)のように初めから遺伝的にDNAの修復に問題があるものには効果があります。

今思うのは、生化学者は絶えず探していくべきです。現にADPリボシル化酵素の阻害剤がブレオマイシンの効果を上げることを化学療法の雑誌に発表しながら、ヒトには効かないと勝手に決めていました。しかし、今やそれがイギリスで多少なりとも効果があるといわれているのです。ですから、どの生化学者も化学療法剤を考えるべきだと思いますね。そう反省しています。実際にイマチニブみたいに、癌の生化学もいろいろわかってきました。北村君が見つけたKITが変異したものでは、その機能を強く阻害するけど、KITの野生型に対する阻害効果は弱いのがイマチニブでしょう。それがGIST(消化管間葉腫瘍)に効く理由です。白血病に効くのはまた別のチロシンキナーゼかもしれませんが、現在はシグナルトランスダクションの経路がたくさんわかってきましたから、そこに向かう分子標的治療はイマチニブ以来盛んになってきました。ところがイマチニブ以後、10年ぐらい経ちますがあまり出てきません。

相羽：そのあとが出てこないですね。

杉村：間野君のALKのチロシンキナーゼを阻害するのは、非小細胞肺(肺腺癌)癌のごく一部と言っても、全体の肺癌の5%ぐらいに効くのが出てきていますから、これからも出てくると思います。しかし、一方では癌細胞は非常に複雑です。一つの蛋白がターゲットといっても蛋白は長いし、ミューテーションが起これば格好が変わるわけで、多種多様なものを考えなければいけない。

相羽：現在は免疫チェックポイント阻害薬、抗PD-1抗体が花盛りですね。

杉村：あれなどは本当に予期しなかったものです。そういうことがありますから、化学療法剤、上田龍三先生の系統などの免疫剤も結構いいのではないですか。それ



からイマチニブは GIST だけでなく、フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病 (CML) に効きます。

#### 今までに最も印象深かったこと

相羽：先生ならではのお話を伺わなくてはなりません。一番印象深かった出来事は何ですか。

杉村：印象深いのはやはりイマチニブです。イマチニブで治る人が出てきて、実際 8 割以上の患者さんが完全治癒していることです。僕はそこで本当に考えが変わりました。それまでは癌は多因子だから無理だろうというのが根底にはありました。しかし、少なくとも癌のなかにはドライバーになっている遺伝子のミューテーション (driver mutation) で、ドミネートしているのがあるのだと思います。

相羽：肺癌ではそこを潰して成功していますね。パッセンジャーはどうでもいいから、そのドライバーだけ攻撃しようという戦略が成功しているのが肺癌の領域で、特に非小細胞肺癌ですね。

杉村：ドライバーはたくさんあって、その組み合わせがたくさんあるから、大変です。大腸癌は 10 ぐらいドライバーがあると思って話をしているでしょう。

相羽：大腸癌は分化型の腺癌が 95% ぐらいですから、肺癌、胃癌などと比べると結構 monotonous です。最近いい薬が出てきて良い成績が出ている原因は、monotonous な癌に対して薬がたまたまフィットしているためです。しかし、胃癌はバリエーションがありすぎて、どこから攻めていいかわかりません。トラスツズマブで効く癌もありますが、ごくわずかですから、大腸癌とはストーリーがちょっと違います。肺癌は多様ですが、ドライバーが見つかっているのを、それを攻撃する戦略でうまくいっているわけですね。イマチニブで癌薬物療法の本当の夜明けを迎えたと言えますね。

杉村：科学というのはおもしろくやっていたら、何の成果が出なくてもいいのです。その代わり月給も安くてもいい。研究費がないと困りますが、好きなことをやっているのだからいいじゃないですか。僕も若い頃は 11 時頃帰って、朝の 7 時頃に出ていました。研究所ではわら草履を履いて、そのまま車を運転していた。夜も 10 時過ぎ

るとだいたい女の人は帰ってしまうでしょう。夏も冷房はないから、女の人が帰ったら、ズボン脱いでパンツ一つで実験をやっていました。実験がおもしろいからやられているんですよ。昔はほかに楽しみがありませんでしたからね。戦争でものが焼けて、映画館もろくにありませんでした。今は誘惑がいっぱいありすぎるのでは。日本学士院でノーベル賞をもらった人が何人もいますが、誰もがおっしゃるのは、科学はとにかく好きで楽しまなければだめだということです。

#### 日本の研究者に求められるもの

相羽：日本の研究の問題点をどのようにお感じでしょうか。

杉村：山極勝三郎先生のお話をしましょう。世界で初めてコールタールを塗って人工的に癌をつくったのですが、そこで彼は完了してしまいました。しかし、イギリスでは塗ったタールのなかに癌をもたらした何かがあったはずだ、なぜ癌になったかという研究を行いました。

相羽：多くの日本人は淡白ですね。やった、できたで終わってしまう。欧米の研究者はなぜできたのか、そのなかに原因があるはずだとしつこくやる研究者がいる。

杉村：今、日本の研究者は書類ばかり書いています。科学者は実験をしたり、考えたりするもので、書類を書くものじゃないでしょう。がんセンターの科学者も書類を書いています。最初は何を明らかにするかという研究の計画を申請します。次は何が少しずつ明らかになってきたかといった中間報告をしなければなりません。最後に最終報告を書くわけですが、何が進歩したのかわからないような報告が少くない。しかし、そうしないと今は予算がつかないのです。お役人もお金を出して効果がないと責められるから、計画書は立派に書いてあり、中間報告も書いてある、こんな結果も出ているという書類さえあればいいのです。

#### 研究のあり方について

相羽：研究のあり方を考えますと、患者さんをきちんと観察していれば何かしらわかるはずなので、それが基礎にフィードバックされる環境もつくらなければなりませんね。

杉村：私はトランスレーショナルリサーチというのはおかしいと思っています。レトロトランスレーショナルリサーチが大切なのです。私がつくった言葉ですが、臨床家が患者を診て、ある現象を観察したとします。それを基礎研究者に伝えた時に、真剣に興味をもつ基礎研究者がいるべきだと思います。がんセンターは昔そうでした。

相羽：優秀な臨床医がいて、基礎研究者に正確に伝える。それを聞いてくださる基礎研究者もいないと困ることですね。どのような方がいらっしゃいましたか。

杉村：名古屋では日比野進先生、そして日比野先生の前の勝沼精蔵先生がそうです。東京では秦さん、梅澤先

生、吉田富三先生、櫻井さんがやはり偉かったのではないかと思います。

相羽：本質はそう難しくはないのかもしれませんが。それを見抜き考えるセンスがあるかですね。やたら難しく考えてしまうと全然だめかもしれませんね。

杉村：やはりオープンマインドであることが大切ですね。

相羽：一つの考えにとりつかれてしまうと、オープンマインドになれと言っても、他人の意見はなかなか受け入れがたいことになりますね。

杉村：楽しい友達がいることが大切ですね。

相羽：意見の交換ですね。微妙に意見が違うけど、それを議論できる友達ですね。若い方は試験管を一生懸命振っているのではないのでしょうか。

杉村：若い人はやっています。ですから若い人がお互いによく話し合うようだといいですね。若い人のボスが、若い人が自由に話すことを障害しないといいのです。久留勝先生はそういう点では本当に偉かったと思います。外科医でがんセンターの病院長でした。私が動物で胃癌をつくったのは、直接 DNA に作用する物質を投与すれば簡単に胃癌をつくりましたが、違う作用機序の発癌物質を使うと胃癌はできませんでした。その実験で動物を殺すのですが、久留院長はそれを研究所まで来て見てくれました。いろいろなことを考えていたのだらうと思います。今はそのような人はいないのではないのでしょうか。

#### 蝶々の話

杉村：ところで蝶々の話はご存じですか。私は蝶々の採集が趣味でしたので日本賞をいただいた時に、友人が蝶々の羽で日の丸をつくってくれることになりました。日の丸の白い部分に使う白い蝶々はモンシロチョウですから、簡単に増やせます。しかし、赤い蝶々はボルネオから買うために高いために結果的に小さな日の丸になっ

てしまいます。白い部分だけ大きかったら変ですから生きているモンシロチョウの青虫がたくさん余ってしまいました。蝶々は青虫がサナギになって、たった1週間で蝶々になります。その1週間の間に細胞の種類がいろいろ変わるのでアポトーシスを起こす物質があるに違いありません。青虫の体液を遠心分離して癌細胞に加えると癌細胞が死ぬのです。私は驚いてしまいました。その物質は熱に安定で、分子量が1万ぐらいなので精製することができました。そしてアミノ酸のシーケンスも決め、ヌクレオチドのシーケンスも全部決めました。そのメッセンジャー RNA は幼虫の後期に増えます。それからできる蛋白はサナギの前期に増えます。それでモンシロチョウの学名(属名)はピエリシスというので、ピエリシンという名前をつけました。外国でもピエリシンは研究されています。このシーケンスには、おもしろいことにADPリボシル化酵素のシーケンスがありました。これは蛋白をADPリボシル化しないで、核酸をADPリボシル化するのです。ですから非常に変わった物質です。しかし、がんセンターが独立行政法人になったり、私も学士院の院長になったり、一緒にやっていた人が静岡に行ったりしましたので、今は一休み状況になっていますが、やるのがたくさんあります。昆虫などの変態に関係があるものを癌の治療にうまく使うと良いのでは。新しいタイプの癌治療ができるはずだと私は思っています。研究者というのはともかく遊んでいるようなものです。勿論患者さんを治したいという信念はあります。

相羽：本質はそうですね。好きなことをやって一日ひなが暮らしているわけですから、そうすることに本当は幸せを感じなければいけない、幸せにならなければいけないということですね。今日は抗癌薬の黎明期のお話から、研究者の心意気にいたるまで癌研究の神髄に触れる先生ならではの幅広いお話を伺いました。先生、ありがとうございました。

#### 杉村 隆 先生 略歴

##### [履歴]

昭和25年3月	東京大学医学部放射線科
昭和29年4月	癌研究会附属癌研究所化学研究部
昭和32年10月	米国国立がん研究所(NCI)生化学部に留学
昭和34年7月	米国ウェスタンリザーブ大学生化学部に留学
昭和35年12月	癌研究会附属癌研究所帰任
昭和37年7月	国立がんセンター生化学部長
昭和45年8月	東京大学医科学研究所教授(併任)
昭和47年5月	国立がんセンター研究所副所長
昭和49年9月	国立がんセンター研究所所長
昭和59年7月	国立がんセンター総長
平成4年1月	国立がんセンター名誉総長
平成4年1月~6年7月	厚生省顧問
平成5年7月	日本対がん協会会長
平成6年7月	東邦大学学長

平成 12 年 7 月  
平成 25 年 10 月

東邦大学名誉学長  
日本学士院長（現在に至る）

[受賞歴等]

昭和 44 年  
昭和 49 年  
昭和 50 年  
昭和 51 年  
昭和 53 年  
昭和 53 年  
昭和 56 年  
昭和 56 年  
平成 9 年  
平成 10 年

高松宮妃癌研究基金学術賞  
武田医学賞  
藤原賞  
日本学士院賞・恩賜賞  
米国環境変異原学会賞  
文化勲章  
米国パートナー癌研究学術賞  
米国ジェネラルモーターズ癌研究基金モット賞  
日本国際賞  
勲一等瑞宝章  
日本学士院会員  
米国科学アカデミー外国人会員  
スウェーデン学士院外国人会員