OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	小児期特有な軟骨性腫瘍の発症機構の解明に向けて
Author(s)	松尾, 勲
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 50-51
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23554
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

Osaka University

小児期特有な軟骨性腫瘍の発症機構の解明に向けて

松尾　勲*

ヒト遺伝性多発性外骨腫は，主に長管骨の骨幹端から外側に成長する軟骨性の良性腫瘍です。数万人に一人の割合で，3歳から20歳までのこどもに発症し，加齢に伴って症状が出現します（出生時は5%の患者に，12歳では96%の患者に症状が認められる）が，悪性化リスクは，数%といわれています。外骨腫は，小児期，思春期でのみ，骨の成長とともに大きくなりますが，骨の成長を終える成人では，外骨腫の成長も停止し，新たな腫瘍は生じません。発症箇所は，足，腕，手指，足指，肋骨などの長管骨をはじめ，骨盤，肩甲骨など，多くの骨で見られ，大きさ，発生する場所，数などはそれぞれ個人毎に異なることが知られています。このような外骨腫が発症することで，骨の成長障害，変形，関節可動域制限，低身長，末梢神経への圧迫などがおこり，成長期の子供にとって，大変な苦痛となっています。

本外骨腫の原因遺伝子は，EXT1（8q24.11-q24.13）およびEXT2（11p12-p11）遺伝子であり，常染色体優性遺伝を示します。両遺伝子産物は，複合体として，グルクロン酸/N-アセチルグルコサミン転移酵素の活性を持ち，プロテオグリカン（パールカン，シンデカンやグリピカンなど）のヘパラン硫酸鎖の2糖繰り返し領域の重合に働いています。ショウジョウバエ等の研究から，ヘパラン硫酸プロテオグリカンは，細胞外マトリックスや細胞膜上

で共受容体として分泌性シグナル分子の細胞外での分布，移動，安定や活性などに働いていることが示唆されています。しかし，軟骨発生過程において，ヘパラン硫酸鎖のどのような機能が，腫瘍の出現と増殖に関与しているか不明です。

最近，我々は，マウスのトランスジーン挿入による，胚性劣性致死変異体を同定しました。更に，その原因遺伝子を決定したところ，Ext2遺伝子変異であることが分かりました。実際，Ext2ヘテロ変異マウスにおいては，生後2ヶ月で肋骨に腫瘍が認められました。このヒト遺伝性多発性外骨腫であるモデルマウスにおいて，軟骨腫瘍が長管骨成長過程のいつ，どのように出現，成長するのか，更には，ヒトで観察される肋骨以外の他の長管骨で発症するかについても不明でありました。

まず，腫瘍発症をより厳密に評価するためには，純系の近交系マウスの遺伝的な背景で解析する必要がありました。そこで，Ext2ヘテロ変異マウスをC57B6系統に9回以上戻し交配し，ほぼC57B6の純系な背景を持つ変異マウスを作成しました。次に，C57B6の遺伝的背景を持つExt2ヘテロ変異マウスについて，腫瘍発症頻度や発症箇所などについて検討しました。具体的には，肋骨をはじめとする長管骨の成長段階，(生後0, 1, 2週齢, 1ヶ月, 2ヶ月, 6ヶ月，1年）に渡って，どのように腫瘍形成が進行又は停止するか，Ext2ヘテロ変異マウスを解析しました。生後1～2週齢頃から，軟骨細胞の凝集（数10個の細胞群の塊）が認められはじめ，その後，週齢が進むにつれて細胞数が増加し，凝集の大きさも拡大することが分かりました。また，6ヶ月を過ぎると，人と同様に，肋骨以外の長管骨でも外骨腫の発症が認められました。今後，細胞増殖マーカー，軟骨細胞分化マーカーなどを用いて，腫瘍細胞の出現・増殖過程について詳細な解析を進める予定です。

本研究では，遺伝性多発性外骨腫のモデルマウスを用いて，外骨腫形成過程を主に形態的な手法で検討しました。軟骨腫瘍細胞が，成長板，軟骨膜，骨膜等のどの細胞に由来しているか依然として実証されていません。今後，骨成長期において，未分化な間葉系幹細胞から正常軟骨細胞や腫瘍細胞がどのような動態の変化を経て形成されるのか，単一細胞レベル及び細胞集団レベルで，細胞系譜を通じて解析する予定です。このような小児期特有の疾患である遺伝性多発性外骨腫の発症原因を解明することよって，将来的に，苦しむ子供たちを一人でも多く助けることができたら幸いです。

最後になりましたが，財団法人大阪癌研究会より一般学術研究助成のサポートを頂いたことを御礼申し上げます。

＊大阪府立母子保健総合医療センター研究所
平成18年度一般学術研究助成金交付者