

Title	キメラ分子を標的とする新規治療法の開発
Author(s)	中, 紀文
Citation	癌と人. 35 P.46-P.47
Issue Date	2008-04-15
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23582
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/repo/ouka/all/>

キメラ分子を標的とする新規治療法の開発

中 紀 文*

キメラとはギリシャ神話に登場するライオンの頭と山羊の胴体、蛇の尻尾をもつ chimaira という伝説の生物のことで、近年、生物学で「由来の異なる複数の部分から構成されるもの」という意味で用いられます。

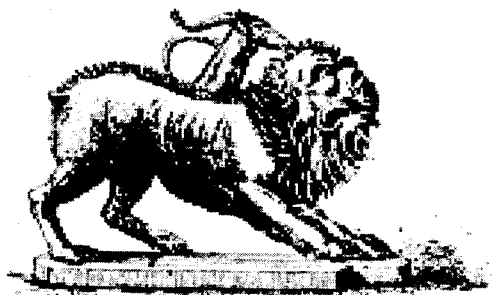


図. chimaira

「キメラ遺伝子」は細胞分裂の際に染色体転座（染色体がちぎれて、別の染色体にくっつく現象）により生じる全く新規の異常遺伝子で、正常細胞には存在せず腫瘍細胞だけに特異的に発現する遺伝子です。骨・軟部腫瘍の中に特有の染色体転座を有するものが以前から知られていましたが、1992年にユーイング肉腫で EWS-FLI1 キメラ遺伝子が発見されたのを最初に、1993年に粘液型脂肪肉腫の TLS-CHOP, 1994年には「滑膜肉腫」の SYT-SSX が相次いで報告されました。また、最近これらキメラ遺伝子とその腫瘍の発症原因であることが証明されつつあります。

我々はこのキメラ遺伝子が“正常細胞には存在せず腫瘍細胞だけに特異的に発現する”という性質を逆手に取り、キメラ遺伝子の産物「キメラ蛋白」を標的とすれば、正常細胞を攻撃することなく、腫瘍細胞だけを退治できるのではないかと考えました。成人病センター研究所生

物学部門長伊藤和幸博士の指導の下、SSX 遺伝子を骨肉腫細胞から抽出し、遺伝子発現ベクターに導入、さらに発現ベクターを改変し、SSX 遺伝子のさまざまな deletion mutant(部分的にちょん切った変異体)発現ベクターを作成しました。このうち SYT-SSX キメラ遺伝子の SSX 部分のみを発現するベクターを滑膜肉腫細胞に導入し、安定発現する細胞株を樹立することに成功しました。この安定発現細胞株は親株に比べ3次元増殖能やマウスでの腫瘍形成能が低下していました。このことから、滑膜肉腫細胞において SYT-SSX キメラ蛋白が癌化に重要な分子であり、SSX 部分(SSX 変異体)が SYT-SSX キメラ蛋白の機能を dominant negative に阻害することにより滑膜肉腫の癌化能が抑制されているものと考えました。

しかしながら、先の実験系は発現ベクターで標的細胞（滑膜肉腫細胞）に遺伝子を導入してペプチド(SSX 変異体)を発現させることで、癌化能が抑制されるというものです。例えると、ペプチドの設計図を細胞の中に無理やりこじ入れ、細胞自身でペプチドを作らせて自爆させる方法です。このペプチドをあらかじめ作っておいて外から与えて細胞内に導入できれば、同様の効果が期待できるのではないかと考えられます。ペプチドの細胞内への導入に大きな障壁となる細胞膜の問題がありましたが、ごく最近 HIV ウィルスの TAT 蛋白に細胞膜を貫通する能力を持つことが確認され、その貫通能がわずかに 11 個のアミノ酸配列で制御されていることが明らかになりました。このアミノ酸配列を SSX 変異体に付加することで、SSX 変異体の滑膜肉腫細胞内への導入が可能になるのではないかと考えられます。SSX 変異体の導入による正常細胞への障害も当然予想されますが、

native SSX の発現分布は精巢の精祖細胞と癌細胞に限局しているため、副作用は通常の抗癌剤に比べ軽微であると考えられます。現在、種々の TAT 付加ペプチドを作成し、in vitro, in vivo で滑膜肉腫および正常細胞への効果を調べています。

骨・軟部腫瘍の標準治療は、現在のところ、手術、化学療法、放射線療法の組み合わせにより行われています。特に多臓器に転移した場合、治療は困難を極め、化学療法の効果が予後を左右します。抗癌剤は DNA 合成阻害、蛋白合成阻害、細胞膜障害などの作用でその抗腫瘍効果を発揮するため、正常細胞にも作用がおよび、重篤な副作用を引き起こします。滑膜肉腫における SYT-SSX キメラ蛋白は肉腫細胞にしか存在せず、正常細胞には存在しないため、SYT-SSX キメラ蛋白を標的とする「分子標的療法」

は副作用の少ない治療法になりえる可能性があります。まだまだ臨床応用までの道程は容易ではありませんが、近い将来、全く新しい治療法として世に出して行きたいと考えております。

財団法人大阪癌研究会より平成 18 年度の研究助成として「滑膜肉腫におけるキメラ遺伝子 SYT-SSX のがん化機構解析と新規分子標的治療法の開発 -SSX 変異体 (SSX 部分ペプチド) を用いて -」課題を採択していただきました。骨・軟部腫瘍の臨床の傍ら、地道に取り組んできた基礎研究に対して、高い評価をいただいたことに深く感謝しております。

*大阪府立病院機構 大阪府立成人病センター
整形外科
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者