

Title	細胞周期関連遺伝子異常と大腸がん
Author(s)	高橋, 孝夫; 佐治, 重豊
Citation	癌と人. 29 P.37-P.38
Issue Date	2002-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23628
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

細胞周期関連遺伝子異常と大腸がん

高橋孝夫*・佐治重豊*

大腸がんは欧米のみでなく日本においても年々増加傾向を示しております。私は外科医で、日常臨床の場でがんの患者さんを診療しています。最近、がんの診断法が進み、早期がん症例では確実に手術で完治できるようになりました。しかし、進行がんになると摘出不能や転移・再発のためお亡くなりになるケースを多く経験し、手術術式（拡大手術など）が如何に進歩してもがんはなかなか治癒できないものとの認識を強く持つようになってきました。がんは無秩序に増殖転移し、ヒトを死に至らせますが、がんのこの性質をもっと解明し、少しでも治せるようにしたいという思いが芽生えてきました。

そのころ、がんは遺伝子異常の蓄積によっておこることが判明してきました。私が愛知県がんセンターでがんの遺伝子変異について研究していたころ、世界中で細胞周期が盛んに研究され、特に最近、細胞分裂期であるM期が注目されるようになってきました。Jonhs Hopkins大学の Vogelstein 博士らが 大腸 がんで M 期

チェックポイントに異常があり、その異常は染色体不安定性に関連し、さらにはがん化に関連すると主張されるようになりました。秩序だった細胞周期の進行を保障するため、細胞にはエンジンのみでなくブレーキが備わっており、異常が検知されると特定の位置で細胞周期を停止させる。この細胞周期チェックポイントと呼ばれる制御機構が変異すると、1回の細胞周期における染色体の複製、分離が不備のまま娘細胞へ分配されて、不完全な染色体をもつ細胞が生じるわけです。この染色体不安定性を原因とした異常な染色体数、特定の染色体の欠失、染色体の増幅などががん細胞でしばしば観察されていることから、特にがんの悪性化における細胞周期チェックポイントの重要性が注目されています。私は細胞分裂期の解析はがんにおいて大変重要であると考え、まずM期チェックポイント関連遺伝子である *BUB1*, *MAD1*, *MAD2* 遺伝子について研究をすすめてきました。そうして、肺がんにおいて高頻度にM期チェックポイントが障害されていること、また少数ながら *MAD1*

遺伝子に体細胞突然変異が存在することなどを報告してきました。

最近、染色体の分離、分配に関与すると考えられる *HsAIRK1* 遺伝子ファミリー、*HsAIRK1/AIK1/BTAK/STK15* 遺伝子、*HsAIRK3/AIK3* 遺伝子がクローニングされました（岐阜大学分子病態学教室、他）。これら遺伝子産物は細胞分裂期の中心帯に位置し、*HsAIRK1* 遺伝子の過剰発現は染色体不安定性やaneuploidyを誘導し、rat fibroblastをtransformすることからがん遺伝子である可能性、*HsAIRK1* 遺伝子は染色体20q13.2に位置し、この部位は大腸がん、乳がんなどにおいて遺伝子増幅を認めることなどが報告されています。また *HsAIRK3* 遺伝子についても染色体の分離、分配に関与することが示唆されており、*HsAIRK1* 遺伝子同様、がん化に関与する可能性が考えられていますが、その機能については未だ不明のままです。そこで、私は大腸がんでこれら遺伝子発現を検討し、機能解析を行うことにより、どのようにしたら大腸がんの診断、治療に応用できるかを考えました。

岐阜大学医学部附属病院第2外科および関連病院で手術された大腸がんについてパラフィン包埋標本より薄層切片を作製し、抗*HsAIRK1*、抗*HsAIRK3*抗体（岐阜大学分子病態学教室より譲渡）を用い、それぞれLSAB法により免疫組織染色を施行した。78例の大腸がんでは *HsAIRK1* は53例（67.9%）に、*HsAIRK3* は40例（51.3%）に高発現を認めました。さらに36例の大腸腺腫ではそれぞれ11例（30.6%）と7例（19.4%）に高発現を認めました。*HsAIRK1*、*HsAIRK3* 共に大腸正常粘膜ではほとんど発現を認めず、大腸腺腫、大腸がんになるにつれて高発現をきたす頻度が高くなり、*HsAIRK1* の発現ががんの深達度と相関することがわかりました。またp53遺伝子の異常症例には *HsAIRK1* 高発現症例が多いことがわかったが、増殖マーカーであるPCNAとは相関せず、単なる増殖因子ではないと推察されました。*HsAIRK1*、

HsAIRK3 遺伝子は大腸がんの発症進展に関与する可能性があることがわかり、p53遺伝子との関連など機能解析を現在施行中であり、細胞分裂期のメカニズムが解明可能になると期待されます。

また、*HsAIRK* 遺伝子ファミリー同様分裂期に関与し、中心帯に位置する遺伝子である polo-like kinase (PLK) についても現在検討中ですが、大腸がんで高発現している可能性が大きいと推察しています。

細胞分裂期に関わる遺伝子群の特徴を解明する場合、これら遺伝子は遺伝子診断や増殖マーカーに重要な因子となりうる可能性があるため現在検討中で、既存の抗癌剤で分裂期に作用するものは抗癌剤感受性への応用も可能と考えられています。さらに次のステップとして、*HsAIRK1.3* 蛋白を免疫源とした抗体や *HsAIRK1* antisense oligo を作製し、がん治療への新たな臨床応用の展開などが期待されます。

がん治療は一筋縄ではいかず、細胞分裂期関連遺伝子においてもがんでは多数の分子に異常を認めると考えられ、まだまだ診断、治療に応用できるようになるのは難しいというのが本音です。最近では当教室ではDNA chipを用いて数百種類のがん関連遺伝子の発現を包括的に検討し、がんの発症進展に真に重要な遺伝子をピックアップすることを行っていますが、まだまだ先はみえてきませんので、がん撲滅のため頑張っていきたいと決意を新たにしています。

現在、病院では大腸がんの手術を行い、術後管理を行っているため、夜間や休日に研究をする日々が続いています。長時間のまとまった研究時間がとれず、つらい日々を過ごしていますが、がんに対する医学向上とがん撃退を夢みて研究を続けていきたいと考えています。最後になりましたが大阪癌研究会より一般学術研究助成をいただきまして、研究がすすみ、意欲も湧いてきました。心よりお礼申し上げます。

*岐阜大学医学部附属病院第2外科 平成12年度一般学術研究助成金交付者