

Title	細胞分裂と抗がん剤感受性
Author(s)	時野, 隆至
Citation	癌と人. 33 P.28-P.29
Issue Date	2006-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23646
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

細胞分裂と抗がん剤感受性

時野隆至*

真核細胞の生存には、チューブリンとアクチンからなる高度に保存された細胞骨格繊維の構築と解体がつり合っている必要があることから、この2つの繊維は自然毒の標的になっています。このような自然毒は、捕食者から逃げられない植物、キノコなどが自己防御用に作るもので、一般に細胞骨格繊維の重合反応に影響を与えます。そのなかでイチイの有毒成分は、タキシン (taxine) というアルカロイドで、その名はイチイのギリシャ語読みに由来しています。ちなみに英語の毒素 (toxin) もタキシンと同じ由来だそうです。イチイは世界各地で弓の材料として用いられていたようで、学名の *Taxus* はギリシャ語の弓 (taxos) に由来しますし、アイヌもイチイを弓に使っています。別名をアララギ、アイヌ語ではオンコといい、その名前が腫瘍学 (oncology)、がん遺伝子 (oncogene) を連想することから、某大学発バイオベンチャー企業のシンボル・ロゴマークにも使われています。

イチイの仲間のセイヨウイチイ (*Taxus brevifolia*) から、タキソール (taxol) というアルカロイドが単離されました。タキソールの歴史は古く、セイヨウイチイの樹皮から取れる毒物が、紀元前にシーザーの「ガリア戦記」に登場しています。また、米国北西部では、先住民が消毒薬や皮膚がんの治療薬として利用されてきました。タキソールが現代の新薬として脚光を浴びたのは1960年代、米国の科学者が白血病細胞に対してセイヨウイチイの樹皮の抽出物が毒性を示すことを発見しました。その作用成分が分離精製され、タキソールと命名されました。その後の研究から、タキソールが他の抗がん剤とはまったく異なる仕組みでがん細胞を攻撃することがわかりました。タキソールは微小管に結合して安定化し、チューブリンの重合を増加させます。細胞が分裂する際には微小管の構築と解体が不可欠なので、微小管の重合を安定化させるタキソールは、分裂

中の細胞を選択的に死滅に導きます。癌細胞は、正常な細胞よりも頻繁に細胞分裂をくり返すので、タキソールはまずがん細胞を優先的に攻撃します。したがって、ある種のがんに対しては効率よく殺すことが知られていますが、副作用として骨髄、腸、毛嚢の細胞など分裂のさかんな正常細胞にも毒性を示すことがあります。しかしながら、1本のイチイの木からとれるタキソールはごくわずかで、とても治療に使えるような量ではありませんでした。1980年代から1990年代に前半にかけて、数十の研究グループが複雑な分子構造をもつタキソールの有機化学的合成が成功しました。その結果、FAD (米国食品医薬局) は1994年に半合成タキソールの認可に踏み切り、がん治療に広く使われるようになりました。

しかしながら、乳がんや卵巣がんでは5割の患者に、胃がんや口腔がんでは7-8割の患者に効果がなく、その原因は長い間なぜでありました。我々は、がん細胞の分裂過程で働くさまざまな遺伝子の発現をチェックしたところ、微小管脱重合阻害剤の進入を監視する遺伝子 *CHFR* が、患者によって機能していたり、しなかったりすることを明らかにしました。この遺伝子は正常細胞でも監査機構として働いており、細胞分裂の際に異常があると、いったん細胞分裂を停止して、タキソールなどの微小管脱重合阻害剤を毒性の低い物質に代謝したり、細胞外に排出したりする時間をかせぎます。がん細胞でも *CHFR* 遺伝子が発現し機能していると、正常細胞と同じように微小管脱重合阻害剤を分解するので、タキソールのような抗がん剤が効きづらくなることがわかりました。さらに、*CHFR* 遺伝子が発現していないがん細胞では、*CHFR* 遺伝子プロモーター領域のDNAメチル化によって不活性化されていることも突き止めました。正常細胞では *CHFR* 遺伝子のDNAメチル化が全く検出されませんでした。従来は微小管阻害剤が効くかどうかは、患者に投与しなけれ

ば判らなかつたのですが、我々は CHFR 遺伝子の DNA メチル化を指標にして事前に有効性を予測できるのではないかと考えました。タキソールなどの微小管阻害剤は副作用も強いので、この検査法を確立することによって、効かない患者が事前に判れば、無用な苦しみを与えずにすみます。さらに、これらの効かない腫瘍において CHFR の機能を阻害することが可能になれば、微小管脱重合阻害剤は大多数の腫瘍において有効な抗がん剤になると考えられます。CHFR は E3 ユビキチンリガーゼであるので、その活性を抑制する分子が同定出来れば、微小管脱重合阻害剤の効果増強薬として有用な可能性があります。現在 CHFR のユ

ビキチンリガーゼ活性を指標として、その活性を阻害する低分子化合物のスクリーニングを進行中であります。

現在はまだ、研究室での実験レベルですが、近い将来には診断・治療分野への臨床応用を目指して研究を進めて参りたいと考えております。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より平成 16 年度一般学術助成を賜りましたことを心よりお礼申し上げます。いただきました助成金は、この研究を推進する上で貴重な力となりました。この場をお借りしてお礼申し上げます。

*札幌医科大学医学部がん研究所 分子生物学部門
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者