OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	抗がん剤効用の判定法開発へ向けて
Author(s)	加藤, 順也
Citation	癌と人. 2005, 32, p. 31-32
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23656
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

抗がん剤効用の判定法開発へ向けて

加 藤 順 也*

がんの治療には，外科的治療・手術，放射線治療，免疫治療・ワクチン，遺伝子治療，などいろいろとありますが，そのなかでも抗がん剤を用いた化学療法は幅広く使われ大きな役割を担っています。抗がん剤の種類も，細胞周期を止めてがん細胞の増殖を抑制するもの，アポトーシス経路を活性化してがん細胞の死を誘導するもの，がん細胞の転移を阻止するもの，血管新生を阻害しがん細胞の栄養を枯渇させるもの，などいろいろなものがありますが，最近では，がんの原因となっている遺伝子産物に直接，かつ，特異的に作用するものがでてきました。例えば，グリベック，ハーセプチン，イレッサなどがその代表例です。これらの抗がん剤はがん細胞にのみ存在する，がん遺伝子産物に直接作用するため，副作用が少ないという利点がありますが，その反面，効果を期待できるケースは限られてきます。効果のない症例にこれらの抗がん剤を用いても患者の金銭的負担を増加させるにすぎません。それゆえ，抗がん剤の投与前にその効用を知ることができればどんなに良いかしれません。また，がんの悪性度の程度をあらかじめ知って，どのような治療が最も適しているかを決定し，処置後の予後はどうなるかを前もって予測することができたらどんなにか良いでしょう。これらの思いをもとに，我々はサイクリン依存性タンパクキナーゼの阻害蛋白質であるp27Kip1に着目して研究しています。

がん細胞におけるp27の発現量の低さと，患者の術後の予後不良に相関が見られることは，最初，乳がんと大腸がんで見つけられ，その後さまざまな種類のがんで報告されています。細胞周期を負に制御する，いわば，細胞増殖のブレーキに相当する蛋白質の発現量が少ないと，がんの悪性度が高いということは理解しやすい考えですが，実際の作用機序はそう簡単ではありません。まず，不思議なことに，p27の発現量の低いがん細胞は必ずしも細胞周期が促進しているわけではありません。また，培養細胞を用いた実験では，p27の発現量を下げただけでは細胞周期は進行しません。しかしながら，マウスを用いたモデル実験を考えてみますと，p27ノックアウトマウスは正常に生まれますが，加齢とともに下垂体に腫瘍が発生します。このことから，p27が何らかのがん抑制機能を担っていることがわかりますが，発症まで長期間かかること，他の臓器にがんが見いだされないこと（この点，典型的ながん抑制遺伝子p53のノックアウトマウスと大きく異なります），からp27の欠損だけでがんになると言うわけではなさそうです。p27のがん抑制における機能，細胞がん化においてp27と協調して働く分子の実体は，現在，必ずしも解明されているわけではありません。

私たちは，p27 の上流で機能する分子として Jab1 の研究を進めています。近年，さまざまながん細胞で Jab1 蛋白質の発現が亢進している例が数多く報告されてきました。また，慢性骨髄性白血病（CML）は，染色体転座によって生み出されたがん蛋白質 Bcr-Abl により発症するものであることが明らかになっていますが，我々は，Jab1 が Bcr-Abl の下流で機能し p27 の制御に関わることを見いだしました。このとき，Jab1 の存在形態が変化し，ある形態をとるときにのみ Bcr-Abl を標的とした抗がん剤グリベックに反応性を示すことを見いだしました。現在，この知見をもとに，抗がん剤投与前にグリベックの効用を判定できるシステムを考案中です。最近では Bcr-Abl 遺伝子に起こった突然変異のためにグリベックに耐性となった CML も報告されていますので，そのようなケースの判定には特に有用と考えられます。また，Jab1 は，ハーセプチンの標的である HER2 の下流でも機能することがわかっていますので，この判定法はグリベックのみならずさらに広い範囲での応用が考えられます。いまはまだ，研究室での実験レベルですが，近い将来の臨床応用を期待して研究にいそしんでいます。

最後になりましたが，（財）大阪癌研究会より平成 15 年度一般学術研究助成を賜りましたことをお礼申し上げます。

＊奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科動物分子遺伝学講座
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者