OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	白血病関連遺伝子AMLIの機能
Author(s)	黒川, 峰夫
Citation	癌と人. 2005, 32, p. 19-20
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23701
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

白血病関連遺伝子AML1の機能

黒川峰夫*

白血病は一種の「血液のがん」といえる病気です。最近では高名な方が白血病になられたというニュースも何件か聞かれ，ご存知の方も増えているかもしれません。しかし「血液のがん」と聞いても，それはやや珍しい病気であり，あまり身近に感じられないという方のほうがまだ多いと思います。それでも日本では年間2万人の方がなくなる病気です。また比較的若い方にも起こる病気で，その治療成績をよくすることはとても重要な課題です。白血病といってもいろいろなタイプがあるのですが，いずれも最初の治療ではたくさんの種類の抗がん剤を組み合わせて使います。一般に抗がん剤というと副作用が強いというイメージがあると思いますが，それをたくさん組み合わせるわけですから，適切に使用してもある程度の副作用は避けられない場合があります。その上，今ある抗がん剤の治療だけでは病気を抑えきれない場合もあります。一方，他の方から血液細胞をいただいて治療に役立てる方法があり，骨髄移植がその代表として有名だと思います。これらは，病気の種類や状態によっては大変有効な治療法となりますが，ドナーの方のご協力が必要ですし，大きな治療であるため，ご高齢の方や内臓などに弱っている方には受けていただけない場合があるなど，問題点も抱えています。

今までの抗がん剤が副作用を起こす一つの理由として，病気の細胞だけでなく，正常の細胞にも効果が及んでしまうことがあげられます。白血病は遺伝子の異常によって起こるのですが，異常を起こしているところをねらい打ちして治すような治療は分子標的療法と呼ばれます。この分子標的療法は病気の細胞に選択的に効き，うまく行けば，少ない副作用でとても高い効果を示すことがわかっています。血液の分野では，慢性骨髄性白血病に対して用いるグリベックという薬が実例としてあげられますが，これは目を見張るような成功を収めています。ただしこのような治療を開発するには，対象となる病気がどのようなメカニズムで起こるのかが，詳しくわかっていなければなりません。そこで白血病が発症するメカニズムの解明が重要な意味を持ってくるわけです。慢性骨髄性白血病はBCR-ABLという異常な遺伝子によって引き起こされることがわかっていますが，その他の白血病で発症の原因がわかっているものは一部にすぎません。その中にAML1という遺伝子の異常で起こる急性白血病があります。このタイプの白血病は，AML1遺伝子の異常が発症と深く関係していることはわかっているのですが，詳しい病気のメカニズムの解明はまだ不足しています。AML1遺伝子自体の機能をもっと明らかにすることも，病気の成り立ちを詳しく知るのに必要と考えられています。

そこで，今回私たちはAML1遺伝子が持つ機能を詳しく調べることにしました。もともとAML1は細胞の核の中で働いて，いろいろな遺伝子のスイッチを入れたり切ったりする機能を

持つことがわかっています。AML1をマウスで働かなくすると，生まれる前の胎仔の段階で死んでしまいます。胎児を取り出して調べると，血液細胞がうまく作れずにいて，AML1は血液細胞を作り出すために大事な遺伝子であることがわかります。しかしAML1がどのような機構で血液細胞を作り出すかは，詳しく知られていません。遺伝子は単独で働くことより，別のいくつもの遺伝子と共同して働くことのほうが多いと考えられています。そこで私たちは，AML1も他の分子と相互作用しながら血液細胞を作るはずと考えました。もしそうならば，そのような相互作用に必要な部分をそぎ落としてしまえば，血液細胞を作る能力がなくなるはずです。そのような部分は重要であり，相互作用する他の分子を見つける手がかりにもなるとも考えられます。そこで，AML1の中にそのような部分を探そうと研究を始めました。方法はAML1を働かなくした血液のもととなる細胞に，いろいろな部分を欠いたAML1の変異体を戻してやって，血液細胞ができるかどうかを見ようというものです。もちろんこの方法がうまくいくには，正常のAML1を戻してやってちゃんと血液細胞ができることを示さなければなりません。これがなかなか苦労の多いことでした。まず，AML1が働かなくなったマウスは胎仔期に死んでしまいますから，生まれる前に帝王切開で取り出さなくてはなりません。それには妊娠したかどうか，また何日目であるかを的確に判断しなくてはなりません。さらに取り出した胎仔のうち，AML1が働かなくなっているものは4分の1以下です。そうした苦労をして材料を得るのですが，今度はAML1をきちんと戻して，うまく血液細胞を作る条件が難関でした。何度も試行錯誤をしたのち，ようやく見出すことができたのです。その結果，血液細胞を作るのに重要な働きをするAML1の一部分を突き止めることができました。これを手がかりとして，AML1と協調して働く分子を明らかにしようと，現在も研究を続けています。さらに，それらの成果をもとに，AML1の異常によって起こる白血病の治療法を開発したいと考えています。

最後になりますが，大阪癌研究会より平成15年度一般学術助成を賜りましたことを，心より感謝申し上げます。

＊東京大学医学部付属病院血液・腫瘍内科
平成15年度一般学術研究助成金交付者