

Title	骨髄異形成症候群を引き起こす遺伝子異常の解明
Author(s)	原田, 浩徳
Citation	癌と人. 33 p.29-p.30
Issue Date	2006-05-10
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23723
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

骨髓異形成症候群を引き起こす遺伝子異常の解明

原 田 浩 徳*

血液中の細胞(赤血球, 白血球, 血小板)は, 骨髓の中で常に新しく作られており, その元になっているのが造血幹細胞です。この造血幹細胞に異常が起こると, 形や機能の異常を持った血液細胞が作られ, 血液細胞の働きが悪くなったり, 数が減ったりします。そのため貧血, 発熱, 出血などの症状が出やすくなります。これが骨髓異形成症候群 (Myelodysplastic syndrome, MDS) です。治療が効きにくく, 長年にわたって推移し, 白血病へと進行する場合もあることから, 前白血病状態に位置づけられています。この病気は疾患として確立されてからまだ 20 数年と比較的新しく, 最近ようやく新聞などでも病名を見かけるようになりました。耳慣れない病名なので珍しい病気だと思われがちですが, 高齢者に多く, また他の癌などに対して抗癌剤による治療や放射線治療を受けた患者さんにも多く起こることが分かっており, 近年増加傾向にあるがんの一つです。骨髓異形成症候群にはいろいろなタイプのものがあり, 軽い貧血が何年も続くだけものから, 急速に異常細胞が増加して白血病に移行するものまで,

症状の強さや経過は様々です。中には診断時既に白血病になっている場合もあると考えられ, 特に高齢者では, 白血病と診断されている中に骨髓異形成症候群から移行したものがかなり含まれていると思われます。この病気の根本的な治療はまだなく, 白血病状態になった場合には抗がん剤を使った強い治療や骨髓移植が行われますが, 一般的に治療が効きにくく, 治すのが難しい病気の一つです。これは, 骨髓異形成症候群では白血病と比較して研究の面ではるかに後れを取っているためと考えられます。

白血病を起こす原因は, これまでにかなり解明されてきました。何らかの障害により, 遺伝情報を組み込んでいる染色体が複数切断された場合, 修復ミスにより元とは違う断片の再結合が起こります。そのとき, 血液の細胞の働きに不可欠な遺伝子が, 途中で切れて他の遺伝子とつながると, キメラ遺伝子と呼ばれる癌遺伝子ができて細胞が癌化し, 白血病を発症します。これまでにいろいろなキメラ遺伝子が同定されていますが, 各キメラ遺伝子で決まった白血病の型を示し, その型

によって治療法や予後が違います。例えば、BCR-ABL 遺伝子は、慢性骨髄性白血病を起しますがグリベックという薬剤が非常に有効です。また AML1-MTG8 遺伝子は、急性骨髄性白血病の M2 型を起し、抗がん剤が有効です。このように、キメラ遺伝子を同定することが白血病の診断上大変有用であり、1999 年以降の新しい白血病分類(WHO 分類)では、キメラ遺伝子による分類が取り入れられました。その一方で、骨髄異形成症候群は発症メカニズムの解明が進まず、WHO 分類でも古い分類と同様に異常細胞の比率や形態を元にしたものだけで、治療上有用なものとは言い難い分類にとどまりました。

骨髄異形成症候群は、白血病とは少し異なり、いろいろな遺伝子異常が蓄積して起こるのではないかと推測されています。これは白血病以外のがんのメカニズムと同じです。それではどのような遺伝子異常が骨髄異形成症候群の原因になっているのか、これまでに世界中でいろいろな遺伝子が調べられて来ました。癌を抑える働きをする遺伝子、細胞の増殖を促す遺伝子など、他のがんにもよく見られる遺伝子異常を来たしている例が見つかりましたが、それほど高頻度ではありませんでした。白血病をおこすキメラ遺伝子のような、血液に特異的な遺伝子異常を見つけることが病気の原因の解明のために不可欠な研究です。

そこで私たちが注目したのは AML1 遺伝子です。AML1 遺伝子は、血液細胞にとってなくてはならない重要な働きをしており、また全白血病の 20-30%は AML1 を含むキメラ遺伝子が原因となっています。私たちは、骨髄異形成症候群の患者さんの AML1 遺伝子を調べてみました。する

と、骨髄中の芽球(非常に若い細胞)が5%以上に増加している、白血病に近いタイプの骨髄異形成症候群患者さんのうち、約4分の1もの症例で AML1 の点突然変異が見つかりました。AML1 の変異はそれぞれの患者さんによって様々でしたが、どの変異も AML1 の働きが非常に悪くなっており、これが骨髄異形成症候群の原因の一つであると考えられます。但し、この AML1 変異だけでは病気になりません。生まれつき AML1 の変異を持っている家系があり、高率に白血病になります。高率に白血病になりますが、発症するのは、10歳以降、中には50歳を過ぎてから白血病になる人もいます。この長い潜伏期に、他の遺伝子の異常が積み重ねられるのだと考えられます。私たちの研究の結果、AML1 変異を持った人には、細胞増殖を促す‘RAS 遺伝子’を含む経路が活性化されるような遺伝子変異が多く見られることがわかりました。このような遺伝子異常の発見は、治療に役立つ情報となります。AML1 の機能を改善する薬剤は、残念ながら現在までに開発されていませんが、RAS 経路の働きを抑える薬があり、これにより骨髄異形成症候群が治療できるのではないかと考えています。

私たちは、骨髄異形成症候群の原因となる遺伝子異常を突き止め、その異常を矯正する薬剤を使った有効な治療法を見出すことを目的として、さらに研究を進めております。この研究の遂行のため、大阪癌研究会より賜りました平成16年度一般学術助成金を使わせていただきました。この場をお借りして、心より御礼申し上げます。

*広島大学原爆放射線医科学研究所血液内科研究分野
平成16年度一般学術研究助成金交付者