

Title	新種のインターフェロンLimitin
Author(s)	織谷, 健司
Citation	癌と人. 2004, 31, p. 28-29
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23758
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

新種のインターフェロンLimitin

織谷 健司*

マウスストローマ細胞株BMS2.4が白血病細胞株の増殖を抑制することが報告されてから長い間、どのような分子が増殖抑制に関与しているかは不明でした。我々は、種々のサイトカインに対する中和抗体を用いた実験からBMS2.4細胞株が恐らく未知の白血病細胞株増殖抑制分子を産生していると考えました。そこで、WEHI3骨髓性白血病細胞株の増殖を抑制することを指標にした発現クローニングを行なった結果、新規分子Limitin (EMBL/GenBank/DDBJ: AB024521)を同定しました。我々は、LimitinがIFN- α やIFN- β と塩基配列相同性を有する事実、LimitinがIFN- α/β 受容体と結合する事実、Limitinが抗ウイルス活性を有する事実を明らかにしており、現在、the Nomenclature Committee of the International Society for Interferon and Cytokine Researchに新しいIFNとしてLimitinの命名を申請しています。

通常、IFN- α やIFN- β は生体内で極微量し

か発現されてなく、ウイルス感染や細菌感染などの刺激により多彩な細胞で一過性に産生されます。我々は、Limitinの生体内産生をRT-PCRや抗マウスLimitin抗体を用いた免疫組織染色により解析しました。Limitin遺伝子発現は、胸腺・脾臓・リンパ節・肺・唾液腺で認められ、肝臓や筋肉では認められませんでした。免疫組織染色では、胸腺髄質のCD3⁺細胞や脾臓のperiaortic lymphoid sheathに存在するCD3⁺細胞が陽性でした。また、肺や唾液腺中の腺細胞もLimitinを恒常的に産生していました。一方、IFN- α やIFN- β と異なり、単純ヘルペスウイルス感染やLPS注射によりLimitin遺伝子発現上昇は認められませんでした。以上より、Limitin蛋白は健常時から生体内で発現されており、IFN- α やIFN- β とは異なった生体内意義がLimitinには存在すると考えられました。

我々は、LimitinとIFN- α の生理活性に関し

て比較しました。細胞障害性Tリンパ球キラー活性増強作用・MHC class I誘導作用・腫瘍細胞増殖抑制作用に関してLimitinはIFN- α と同等の生理活性を示したことから、LimitinはIFN- α と同等の直接腫瘍細胞に対したあるいは免疫系を介した抗腫瘍効果を発揮すると考えられます。しかし、IFN- α と異なりLimitinは正常骨髄球前駆細胞や正常赤芽球前駆細胞の増殖に影響を及ぼさず、正常巨核球前駆細胞や正常リンパ球前駆細胞の増殖抑制にはIFN- α に比較して大量のLimitinを必要としました。さらに、LimitinがIFN- α と比較して骨髄抑制が少ないことは、実験マウスに両者を注射した時にも確認できました。このように、LimitinはIFN- α と比較して骨髄抑制作用が少ないという特徴を有していました。

IFNは、慢性骨髄性白血病・慢性リンパ性白血病・多発性骨髄腫などの血液疾患や腎がん・悪性黒色腫などの固形がんの治療薬として広く臨床応用されています。近年、IFNと各種抗腫瘍剤との併用によりIFNの適応疾患範囲が広がり、がん治療におけるIFNの重要性が増しています。しかし、IFNには骨髄抑制や精神作用などの副作用が存在し、時にIFNの減量や中止が必要となります。Limitinのように骨髄抑制作

用が少なければ、大量投与や長期投与が可能となり、がん治療成績の向上が期待できます。さらに、しばしば白血球減少や血小板減少を伴う症例や他の抗腫瘍剤との併用時には、骨髄抑制作用の少ないLimitinはIFN- α やIFN- β と比較して優位であると考えます。がん患者の治療には従来から手術療法・化学療法・放射線療法・免疫療法などが行われてきました。さらに近年では、幹細胞移植や遺伝子治療など新しい治療概念も確立されつつあります。しかし、がんの根治は困難であるだけでなく治療による患者生活の質的低下も問題であり、副作用が少なく、治療効果が確実な治療法が望まれています。Limitinは、抗腫瘍作用に関しIFN- α と同等の効果の有するが、IFN- α と比較して副作用が少ないと考えられます。ヒト型Limitinあるいはその誘導体のがん治療への応用が今後の課題です。また、Limitinで骨髄抑制が少ない理由が解明されれば、通常のIFN- α より治療効果が大きいコンセンサスIFNやPEG処理IFNの副作用軽減へとつながる新しい戦略を確立できると考えられます。

*大阪大学大学院医学系研究科 分子制御内科学
平成14年度一般学術研究助成金交付者

■喫煙率と肺がん

肺がんは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつづけています。これは戦後の喫煙の大流行（一九六〇年代の成人男子の喫煙率は八〇％）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心にたばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙率は一九九一年で六〇％と、先進国なかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男子の喫煙率はすでに三〇％を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるところです。

このような状況にあるため、わが国の肺がん死亡は当分は年々増えつづけて、近年では胃がんを追い越して、がん死亡の第一位を占めるようになっていきます。一方、米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のたばこ離れをすすめたことが、その成果は最近の肺がん死亡率の減少となって表われています。

このことから、肺がん予防のためには、喫煙者本人の自覚と並んで国レベルでのたばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、たばこの広告の禁止、たばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要であることをここで強調しておきます。