

Title	癌抑制遺伝子p16の外部導入による悪性脳腫瘍の形質変化
Author(s)	佐和, 弘基
Citation	癌と人. 27 P.35-P.36
Issue Date	2000-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23778
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌抑制遺伝子p16の外部導入による悪性脳腫瘍の形質変化

佐和弘基*

脳腫瘍は人口10万人に対して年間8～10人に発生する。このうちで約40%を占めるグリオーマは脳実質内に発生し、周囲の正常脳に浸潤性発育をするため外科手術により全摘出する事が難しい。特にその悪性型である退形成性星細胞腫や膠芽腫の治療成績は、これまで決して満足出来るものではない。さらに膠芽腫では、手術、放射線、化学免疫療法等の集学的治療を行っても、平均生存率は2年以下でありヒトの悪性新生物の中でも最も予後の悪い腫瘍の一つである。一方、最近の遺伝子工学の進歩によって、悪性脳腫瘍の発生、悪性化に関与する遺伝子異常が次第に明らかになってきている。その主な異常は、(1)p53遺伝子の変異、欠失、(2)EGFR (epidermal growth factor receptor) 遺伝子の変異、高発現、(3)p16遺伝子の変異、欠失、(4)Rb遺伝子の変異、欠失、(5)PTEN等の第10染色体上の癌抑制遺伝子の欠失等が上げられている。このような遺伝子工学の進歩により遺伝子治療は新しい治療法として期待され、臨床的にも治療が始まって来た。本研究では、癌抑制遺伝子p16に関して、癌抑制遺伝子p16を欠失した悪性脳腫瘍細胞株であるU87MG細胞に、昆虫ホルモンであるエクジソンによって随意にp16遺伝子の発現を可能とした細胞株を作りp16遺伝子発現による細胞形質の変化を観察した。悪性脳腫瘍細胞にp16蛋白質を発現させると、腫瘍細胞は大きく平坦になり増殖は抑制される。細胞の寿命に関与するテロメラーゼの活性も低下してくる。さらに、腫瘍周辺に分泌されている増殖因子等による細胞外からの増殖刺激への反応が低下してくる。これらは、悪性脳腫瘍のp16遺伝子の外部導入による遺伝子治療を進めようとするとき良い点である。しかし、

本当に、癌抑制遺伝子を外部から導入することによって腫瘍治療に良い点だけが起ころののだろうかという疑問があった。つまり、現在は遺伝子治療が始まったばかりであり過剰とも言える期待感があるが、実は、遺伝子導入が不都合な現象を起こす可能性もないわけでもない。例えば、p16遺伝子の発現に伴い抗癌剤の効果は低下することが多い。以前にp16遺伝子を発現させると細胞浸潤性が低下し細胞外基質蛋白質を分解するマトリックスメタロプロテイナーゼ活性が低下するという報告があった。確かに興味のある結果ではあるが、私達の系ではp16蛋白質の発現に伴って細胞浸潤性は逆に増加しマトリックスメタロプロテイナーゼ活性には何の影響も与えなかった。この結果の違いが検討した細胞が異なっていることがその理由と考えられるとすれば、以前の報告結果は必ずしも普遍的な現象でないことになる。将来的に悪性腫瘍を人類が克服するためには、正負の両面から、まだまだ明らかにしていかなければならないことが多くあるということであろう。今後、このような悪性脳腫瘍の診断も病理組織学のみで行われる時代はすでに終わり、遺伝子の異常を併記し、遺伝子異常の情報を基に治療法が選択されるようになる。この傾向は最近開発されたDNAチップによる解析によってここ数年さらに加速されるであろう。加えて、1990年代の遺伝子工学の急速な進歩に伴い、Human Genome projectや米セラーラ社によるヒト遺伝情報の全解読が進められており、今後ヒトの多くの疾病の病態の解明と治療に多大の貢献が期待されている。しかし、これらの進歩が、地球誕生以来46億年かけて作られた巧妙且つ不思議な生命現象の極々一部をなぞっているだけのような気が

するのは私だけだろうか？20世紀後半の、特に、最後の1/4の間に開発されたモノクローナル抗体の作成、塩基配列の決定法、PCR法等によって個々の分子の機能についてはかなり明確になってきており、ヒト遺伝情報の解析等はその延長線上にあるように思える。しかし、生命現象は多くの分子の共同作業によって行われているので、ある一つの現象に関係する分子が増えれば増えるほど複雑化して、いつのまにか我々凡人の理解能力を越えてしまう。E=mc²のような極めて単純な美しい数式が生命の神秘を

表現できるように人類の知恵が進歩するには、もう一段ブレークスルーとなるような方法や理念が必要であろうが、それらは21世紀のうちには全て解決され、本研究で扱ったような悪性脳腫瘍を近い将来に人類が克服できる事を期待している。最後に、(財)大阪癌研究会より平成10年度一般学術研究助成を戴きましたことを、心より御礼申し上げます。

*医療法人社団北斗病院脳神経外科 平成10年度研究助成金交付者