OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	p51遺伝子をクローニングして
Author(s)	長田, 元伸
Citation	癌と人. 2001, 28, p. 31-32
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23798
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

p51遺伝子をクローニングして

長田元伸*

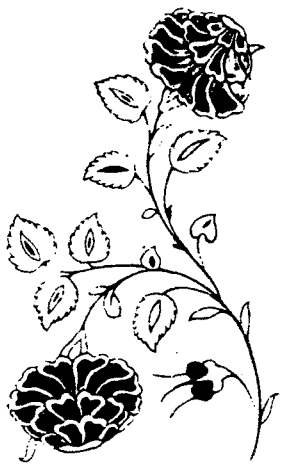
癌を治せないだろうか？治せるようにしたい，という医学生，研修医時代の思いが研究を始めた動機であった。働き盛り，幼い子供のいる世代が癌で倒れていく状況を経験し，少しでも癌治療を良くしたいと考えた。今思えば二十代は血気盛んで威勢が良すぎた。

固形腫瘍の治療では，外科的に腫瘍を残さず切除することが根治的な方法である。しかしながら，腫瘍が直接隣接する臓器へ浸潤したり，血行性，リンパ行性に遠隔転移するなどによって局所から全身に拡がってしまうため，外科的に全切除ができる症例は限られている。そうした症例は抗癌剤や放射線療法に頼ることになるが，抗腫瘍効果の得られる例は限られ，その成績は未だ不十分である。夢の治療法のように思われる遺伝子治療も，局所制御ではなく全身に散在する腫瘍細胞に目的遺伝子を到達させることができない限り，飛躍的な進歩は難しいように思われる。そう考えると，経静脈，あるいは経口で全身の制御を目指す抗癌剤治療が，現実的な発展の可能性を秘めているのではないかと考えた。抗癌剤治療の不思議なところは，同じ臓器の腫瘍でもかなりの抗腫瘍効果の得られる例と，全く無効な例が存在していることである。多段階発癌によれば，さまざまな遺伝子の変異の蓄積によって腫瘍が発生するが，その変異の仕方によって同一の癌に分類されるものでも，相当性質の異なるものが混在しているようである。個々の腫瘍の性質の差異を決定している遺伝子変異のなかでも，抗癌剤の感受性を規定している因子は何なのだろうか。

p53癌抑制遺伝子は多くの腫瘍で変異が認められ，細胞の悪性化に重要な役割を果たしていることが知られている。1990年代の前半に，p53蛋白が抗癌剤やガンマ線照射といったDNAダメージに応答して，細胞をアポトーシスや細胞周期の停止に導くことが明らかにされ，抗癌剤感受性を決定する因子であることが示された。臨床的な癌の治療成績との相関関係もさまざまな腫瘍で検討され，p53に変異がないとその予後は比較的良好であり，変異があると予後不良で抗癌剤等にも抵抗性であるという論文が発表されつつあった。さまざまな研究室で患者の予後とp53の変異の相関関係についての検討が行われるなか，我々も悪性リンパ腫でのp53変異と患者予後，抗癌剤感受性の関係について研究を行った。結果は以外にも両者に相関関係は認められなかったが，注目すべき点はp53に変異があっても抗癌剤に感受性があり，著明な抗腫瘍効果を得られる症例が多々あることであった。つまり，p53の他に抗癌剤の感受性を規定する因子があることを示唆しているものと思われた。多くの遺伝子に類似遺伝子が発見されているにも関わらず，p53にはファミリーの存在が知られていなかったことから，p53ファミリー遺伝子のクローニングに挑み，約1000万クローンからなる遺伝子ライブラリーのスクリーニングの末にp51（p63）遺伝子の単離に成功した。強制発現による実験では，p51は細胞にアポトーシスを引き起こし，抗癌剤などによって蛋白が安定化し細胞内に蓄積するというp53と同様の機能も有することが示された。大きく異なる点は，クヌッドソン型の癌抑制遺伝子では無く，腫瘍では変異がほぼ認められないということがその後の検討で明らかになったが，逆に言えば腫瘍でも正常の遺伝子が保存されていることになる。さらに，p53遺伝子はほとんどの組織で普遍的に発現しているのに対し

て，p51は組織特異性が強く皮膚や骨格筋といった組織でのみ発現しているという点も異なっており，これは腫瘍細胞でも同様でp53のmRNAが殆どの細胞で発現しているのに対し，p51は一部の細胞にしか発現していない。

現在この遺伝子が，最初の疑問に対する解答に成りうるか研究を進めている。すなわち，抗癌剤の感受性を規定する因子であるのか，あるいはこの遺伝子の発現を制御することによって腫瘍で変異したp53の機能を代替することによって癌治療に使えないであろうか，ということである。ドキソルビシンやシスプラチンなどの添加によってp51蛋白は急速に蓄積していくが，蛋白の安定化にはアミノ末端側の二つのセリン残基が重要であることを明らかになった。p51には幾つかのスプライシングの異なるアイソフォームがあり，そのアイソフォームの違いによる安定化機構の差異および，アポトーシス，細胞周期の停止に与える影響を現在詳細に検討している。また，p51mRNAは細胞によって発現量が大きく異なることから，その発現量の多寡による抗癌剤感受性への影響についても検討を進めている。発現誘導に関する研究では，骨格筋細胞を未分化に保つ転写因子がp51遺伝子と骨格筋細胞内で同一の局在を示すことが明らかになったため，遺伝子発現のカスケードについても検討中である。

日々の研究は遅々として進まない。些細な遺伝子の組み換えが出来ない，蛋白が思うように検出出来ない，といったことに毎日直面する。加えて研究費は慢性的に逼迫する。ついでに個人の収入は臨床に進んだ同期の半分程度で自分のつまらない知的好奇心のために家族に貧乏暮らしを強いている。しょっちゅう逃げ出して研究を辞めたくなるが，かつて患者さんに人生の残り時間が短いという説明しかできなかった自分を思い出し，かろうじて研究に踏みとどまっている。

＊東京医科歯科大学疾患遺伝子実験センター
平成11年度一般学術研究助成金交付者