

Title	がん遺伝子Etsと発癌, 浸潤
Author(s)	吉田, 幸一
Citation	癌と人. 1998, 25, p. 25-26
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23823">https://hdl.handle.net/11094/23823</a>
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## がん遺伝子Etsと発癌，浸潤

吉田 幸一\*

がんは不治の病から治せる病気にかわってきていると思う。確かに，日本では癌死が全死亡者の約30%をしめ，今後の高齢化社会を向かえ，さらに増えつづけるものと予想されている。また，難治性がんといわれる肺癌や種々の進行癌はあいかわらず人々に恐怖を与えている。しかし，アメリカでの最近5年間のがん死亡率ははじめて，わずかな減少をしめた。死亡率の改善はがんの予防，診断，治療成績の進歩による。たとえば，マンモグラフィは根治可能な乳癌の早期発見に役立ち，小児がんの約1割をしめる神経芽腫ではN-myc遺伝子の増幅など生物学的マーカーをもとにした臨床試験プロトコルが治療成績を上げている。また，その癌に特異的ながん遺伝子の性格を利用した治療法では，レチノイドによる急性前骨髄性白血病の寛解の例があげられている。これらはがん遺伝子を研究している者にとって明るい報告である。がんはがん遺伝子，がん抑制遺伝子，変異修復遺伝子など複数の遺伝子の異常の蓄積の結果，起こる。これら遺伝子の異常をよく知るとは「何故がんになるのか」を教えてください，またがん細胞の顔（生物学的性状）がよく見えはじめる。時間がかかることですが，がん遺伝子の研究が将来，診断や効果的治療法の開発につながることを示している例と思う。

私は細胞核内で働くがん遺伝子（Ets）と癌の発生，浸潤／転移の関連を調べている。このEts遺伝子からつくられる蛋白は転写調節因子と呼ばれ，ある特定の遺伝子が発現するかどうか，また発現する量を調節している。このEts

転写因子はコラゲナーゼやウロキナーゼなどの蛋白分解酵素の発現を促進し，癌の周囲組織への浸潤や転移に関係する。私達は浸潤能力の弱い細胞にこのEts遺伝子を入れると，コラゲナーゼをつくり始め，浸潤能力が増大することや，逆にこのEts遺伝子の働きを抑えこむと癌細胞の浸潤が弱まることを示した。ウロキナーゼ（uPA）は乳癌の進行度やリンパ節転移に相關し，手術後の予後を予測する因子の候補でもある。私達は，増殖因子EGFを与えるとウロキナーゼが誘導され，ErbB2→ウロキナーゼの経路をEts転写因子が媒介することをErbB2/neu/Her2と呼ばれる細胞膜上の増殖因子レセプターが増幅している乳癌細胞を用いて示した。乳癌ではErbB2/neu/Her2の増幅が約20%の症例にみられ，一般にこの症例の予後は好ましくない。細胞膜上のレセプターの高発現がEts転写因子を刺激して蛋白分解酵素の発現を誘い，癌の浸潤を強めているものと考えている。現在，いくつかの腫瘍マーカーが癌の診断に使われている。尿や血液を比較的簡単にコストをかけず調べられ，癌の存在を知ることができる。腫瘍マーカーは癌細胞が作りだす，あるいは正常の細胞が癌に反応して作る物質であり，たとえば前立腺特異的抗原（PSA）は前立腺癌のスクリーニング，治療効果，治療後の再発を発見するのに役立っている。私はEts転写因子が癌の悪性度を表わすマーカーに成りえるか否か検討している。

Ets転写因子はがんの浸潤の他にEwing肉腫の発生にもかかわる。Ewing肉腫は比較的固形癌の発症が少ない青少年期に好発し，アメリカ

\* 札幌医科大学医学部がん研究所 平成8年度研究助成金交付者

では100万人のこどもに29人の発生率と、まれな腫瘍である。この肉腫には特異な染色体転座が知られ、転座によって作られたキメラ癌遺伝子 (EWSとEts遺伝子の融合体) が遺伝子クローニングの手法で分離された。我々も第4番目のキメラ癌遺伝子を報告した。キメラ癌遺伝子は高頻度 (症例の95%以上) に検出されることから、Ewing肉腫の診断マーカーとして有望視されている。また、何故この癌遺伝子がEwing肉腫を発生させるのか、メカニズムを解き明かす研究がいくつかのグループでつづけられている。正常細胞にはなく、Ewing肉腫に限ってみ

られるこのキメラ癌遺伝子は治療の標的となる可能性を持っている。

18年前、札幌医科大学がん研究所において、ラットやハムスターにがんを作るアデノウイルスの研究 (藤永 憲教授, 現 宝酒造バイオ研究所) に加わり、現在ヒト癌の発生や進行にかかわると考えられるEts癌遺伝子に挑戦しています。「何故がんになるのか、何故がんを研究するのか」(文部省がん重点研究, がん研究はいま, 1998から引用) を考えて努力したいと思っています。最後に、財団法人 大阪癌研究会に感謝を申し上げます。

