



Title	ポリコム遺伝子とがん
Author(s)	西口, 聖治
Citation	癌と人. 2001, 28, p. 18-19
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23869
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ポリコーン遺伝子とがん

西 口 聖 治*

多細胞生物においては、個々の細胞は、必要なときに、必要なだけの遺伝子を“ON”または“OFF”にする必要がある。この目的を達成するために、生体には、サイトカインをはじめとした外的因子によってシグナルを伝達するメカニズムや、遺伝子のスイッチを“ON”または“OFF”にするための仕組みである、転写制御とよばれる分子メカニズムが備わっている。これらの仕組みについての解明は、近年、著しく進んだ。

ところで、生体には、スイッチを入れた後に、その状態を維持する機構も存在していることが知られている。このメカニズムについては、恐らく染色体をはじめとした核内高次構造がかかわっていると考えられており、最近注目されつつある。このような遺伝子発現維持機構は、

“細胞記憶”や“細胞運命”，さらにはがんや“老化”の仕組みと関係しているかもしれない。ショウジョウバエを使った研究から、スイッチを“ON”の状態に維持する遺伝子としてトライソックス遺伝子群，“OFF”の状態に維持する遺伝子群としてポリコーン遺伝子群という、2種類の遺伝子群が存在していることが明らかにされている。

われわれのグループでは、マウスの胚性腫瘍細胞F9を分化誘導の働きのあるレチノイン酸で刺激して発現が誘導される新規遺伝子のひとつとして、Rae28遺伝子を単離した。この遺伝子がコードしているたんぱく質の構造を調べてみると、ショウジョウバエで知られていた、スイッチを“OFF”の状態に維持する遺伝子であるポリコーン遺伝子群の中のひとつとよく似

ていた。そこで、この遺伝子を破壊したマウス（ノックアウトマウス）をつくってみると、生物のからだの頭から腰にかけての位置情報を担う遺伝子であるHox遺伝子が“OFF”の状態に維持されなくなって、一部の細胞で“ON”の状態になってしまうことがわかった。おそらくこのために、このマウスは、骨格の異常や口蓋裂、副甲状腺と胸腺の低形成、心臓の異常をきたしてしまう。これによく似た異常を示すヒトの遺伝性先天異常も知られている。

このマウスの血液について調べてみると、リンパ球系の発生異常が認められる。このRae28遺伝子は、小児のリンパ性白血病において染色体異常が頻発する染色体座位12p13に存在しており、小児の白血病の病態に関わっているかもしれない。

さらに、このノックアウトマウスでは、血液の細胞をつくるもととなる、造血幹細胞や造血前駆細胞が減少しており、Rae28遺伝子が造血幹細胞の機能に重要な役割を担っていると予想される。造血幹細胞の研究は、血液のがんを抗がん剤で治療する上でも、重要である。血液のがん細胞を抗がん剤で徹底的にやっつけると、正常な血液の細胞もやられてしまう。そこで、正常な血液の細胞をつくりだす細胞である造血幹細胞を、他の健康な人の骨髄からとりだして、

患者さんの体内にいれてやればよいのだが、この造血幹細胞は、非常に数が少なく、患者さんに十分な数の造血幹細胞をいれてやるには、造血幹細胞の数を大量に増やす（自己複製）ことができれば、大変都合がよい。従って、そのための基礎的な研究として、造血幹細胞の自己複製やいろいろな種類の血液細胞に分化する能力（多分化能）の仕組みについての研究を行うことは、がんを抗がん剤で治療する上からも、重要と思われる。ポリコム遺伝子群の造血系やリンパ球系における機能が明らかになれば、血液の癌の病因やその治療法の進歩への貢献を期待できるかもしれない。

さらに、あるポリコム遺伝子を失った線維芽細胞は、正常な細胞に比較して早く“老化”し、分裂しなくなることが報告されている。われわれは、Rae28遺伝子を失った場合においても、同様な現象がみられることを見出している。これらの細胞では、CDKインヒビターp16、p19が高発現しており、ポリコム遺伝子群と細胞老化との関連も興味深い。

最後に、(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成をいただきましたことを、心より御礼申し上げます。

* 社会福祉法人枚方療育園
平成11年度一般学術研究助成金交付者