

Title	白血病と染色体異常
Author(s)	三谷, 絹子
Citation	癌と人. 24 P.31-P.32
Issue Date	1997-03-31
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23955">http://hdl.handle.net/11094/23955</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

# 白血病と染色体異常

三谷 絹子\*

私が大学を卒業したのは、分子生物学の黎明期であり、慢性骨髄性白血病がフィラデルフィア転座の結果形成されるBCR/ABL融合遺伝子により発症することが明らかにされつつある時代であった。学生時代には血液学にさしたる興味も抱かなかつた私であったが、母校の第三内科（高久史磨教授、現自治医科大学総長）で内科の研修をしている間に血液腫瘍学を志すことに決めた。その理由の一つは、骨髄移植の技術が十分普及していなかった当時、まだ白血病はどちらかという和不治の病の感が強かつたが、内科医の手で治癒させることが可能な唯一の癌であると考えたからである。学問の進歩とともに抗癌剤による野蛮な治療ではなく、白血病発症の分子基盤に則った治療が可能になるはずであるとの予感があつた。それでは、なぜ、白血病は発症するのか？これが今日まで私をとらえてやまない研究テーマとなつた。その手がかりとなつたのは白血病細胞に観察される染色体異常であつた。これらは白血病の病型特異的に出現することからも、必ずや白血病発症の鍵となつているはずであつた。第三内科入局後は、来る日も来る日も染色体の縞々睨んで過ごした。症例毎の染色体異常の推移の経過を克明に追跡してみた。しかし、今振り返って見るとそうした努力から得た成果は残念ながら余り大きなものではなかつたかもしれない。2年間の米国での留学生生活を終え、帰国後母校に戻つた私は、平井久丸先生（現東京大学無菌治療部助教授）のご指導を受け、分子生物学に出会うことが出来た。研究者としてはむしろ遅いスタート

であつたと思う。最初の仕事は慢性骨髄性白血病の急性転化の際に特徴的に出現するt(3;21)(q26;q22)転座の結果形成されるAML1/EVI-1遺伝子のクローニングであつた。AML1もEVI-1も本来転写因子であることからAML1/EVI-1はキメラ型の転写因子遺伝子である。慢性骨髄性白血病がBCR/ABL融合遺伝子によって発症することはもはや論を待たない訳であるが、それが急性白血病に移行する分子生物学的機序に関しては全く不明であつた。慢性骨髄性白血病は残念なことに必ず急性白血病に移行する（この現象を医学的には急性転化と呼ぶ）。しかも、悪いことには急性白血病に移行した患者さんは決して助かることはないのだ。この急性転化の分子機構を考える上で大きなヒントになつたのが、AML1/EVI-1遺伝子の機能解析の仕事であつた。以後の仕事は研究室の若い先生達との多大なる努力の結果生まれた。まず、私たちは、このキメラ遺伝子をマウスの骨髄細胞に導入してみた。するとこのAML1/EVI-1遺伝子を発現している細胞は正常の分化能力を失つてしまつたのだ。細胞の分化が抑制されるということは、ある意味では細胞が癌化することである。AML1/EVI-1融合遺伝子は確かに癌遺伝子であつたのである。その後の検討により、AML1/EVI-1キメラ蛋白質はそのAML1部分で正常AML1の転写因子としての機能に抑制的に作用することが明らかになつた。AML1は造血細胞の分化に作用する転写因子であるので、この機能を抑制することがAML1/EVI-1の分化抑制能の本体であると考えられ

\* 東京大学医学部第三内科 平成7年度研究助成金交付者

た。一方、AML1/EVI-1のEVI-1部分にはラットの繊維芽細胞を直接的に形質転換させる能力が存在することも明らかになった。しかも、このAML1/EVI-1はBCR/ABLの有するこの細胞に対する形質転換能を著しく促進させたのである。このことは、AML1/EVI-1がBCR/ABLの有する造腫瘍活性をさらに高め、慢性骨髄性白血病を急性転化に導くことを示唆してい

ると言える。かくして、AML1/EVI-1遺伝子はヒト白血病で観察される染色体転座の結果形成されるキメラ型遺伝子の中で最も機能解析の進んだものの一つとなった。しかし、これは多種多様な白血病発症の分子機構に関するたった一つの答えに過ぎない。今後も、「なぜ、白血病は発症するのか?」という命題に新たな答えを与える為に、挑戦を続けていきたいと思う。

### 喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつつけています。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、成人男性の喫煙者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、米国の成人男性の喫煙者率はすでに三〇%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、懸念されることです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は増えつづけ、二〇〇〇年までには胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになるものと予想されています。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ました。その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となって表われています。

このことから、肺ガン予防のためには、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。