

Title	微小管作動抗がん剤の副作用予測診断法の開発
Author(s)	松浦, 伸也
Citation	癌と人. 40 P.40-P.41
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/24910">http://hdl.handle.net/11094/24910</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

Osaka University

## 微小管作動抗がん剤の副作用予測診断法の開発

松浦 伸也\*

タキソールやビンカアルカロイドなどの抗がん剤は、乳がんをはじめとする悪性腫瘍に優れた治療効果を示します。一方、本薬剤には骨髄抑制作用や神経障害などの副作用が知られており、臨床的に問題となっています。しかし、投与前に副作用を予測する方法は今のところ知られておらず、副作用予測診断法の開発が待ち望まれています。

本薬剤は、がん細胞の微小管に作用して分裂期チェックポイントを活性化します。これにより、がん細胞を分裂期に停止させて細胞を殺す働きがあります。そのために本薬剤は微小管作動抗がん剤と呼ばれています。分裂期チェックポイントとは、細胞分裂時に姉妹染色分体が正確に娘細胞に分配するために、紡錘糸微小管が

染色体の両側にある動原体の全部に接続していないと分裂期の進行を停止させる機構です。紡錘糸が両極性結合していないと、分裂期チェックポイントの主要タンパク質である BUBR1 が後期促進複合体の活性を阻害して、染色分体間の接着因子であるコヒーシンの分解を防いで、細胞周期を停止させます。すべての動原体に紡錘糸が接続すると、BUBR1 タンパク質が動原体から解離して、これにより後期促進複合体が活性化されて、姉妹染色分体が解離を始めます。著者らは、分裂期チェックポイントの中心的因子である BUBR1 の先天的なヒト欠損症について研究を行ってきました。この遺伝病の患者さんは、生まれてまもなく小児がんを合併します。しかし、患者さんは微小管作動抗がん剤に感受性が高いために、がんの治療で本薬剤を使う場合は副作用を起こさないように投与量を減量する必要があります。この遺伝病は世界で 40 例の報告しかない稀な疾患ですが、その保因者頻度は約 100 人に 1 人と推定されており、決して稀ではありません。このことから、私たちは本薬剤に強い副作用を示したがん患者の中にはこの疾患の保因者が含まれており、保因者を事前に診断することができれば副作用を未然に防ぐことが出来ると考えました。

興味深いことに、この遺伝病の患者さんの BUBR1 遺伝子変異はすべて片アレル性であり、反対側の対立遺伝子には変異は見つかっていません。おそらく変異の見つかっていない遺伝子

近傍には、未知の塩基配列の変化が隠れており、それにより BUBR1 の発現が低下すると予想されました。そこで、次世代シーケンサを用いて患者さんの BUBR1 遺伝子とその周辺の塩基配列を調べたところ、本遺伝病の発症と完全に連鎖する新規の一塩基置換を遺伝子間領域に同定しました。次に、この一塩基置換が疾患の原因であるかを明らかにするために、人工制限酵素を利用した新しい遺伝子標的法によりこの一塩基置換を正常ヒト細胞に導入して、機能的試験を行いました。その結果、この一塩基置換が導入された細胞は、BUBR1 タンパク質の発現が低下して、患者細胞と同様に染色体分配の異常を示すことを確認しました。現在、乳がん患者のサンプルを収集して、この一塩基置換と副作用との関連性について検討しているところです。本研究により、最終的にがん治療の臨床の場に役に立つ診断法の開発に結びつけたいと考えております。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会から一般学術研究助成を賜りましたことを心より感謝いたします。また、本研究は広島大学原医研の研究室で行われました。実験を担当した助教の宮本達雄博士、落合 博博士に感謝いたします。

---

\*広島大学原爆放射線医科学研究所  
放射線ゲノム疾患研究分野  
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者