

新しいがん抑制遺伝子 RB1CC1の発見

がん克服への新たな一歩

臨床検査医学講座の岡部英俊教授と茶野徳宏助手らの研究グループは、去る6月16日、新たながん抑制因子を発見、「RB1CC1」と名付けたと発表した。米科学誌ネイチャー・ジェネティクス7月号（電子版）に掲載されるや、各国のメディアが取り上げ、国際的にも高い評価が寄せられている。

細胞のがん化を考えるうえで非常に重要な発見であり、がんの遺伝子診断や遺伝子治療の進歩につながる滋賀医科大学発の世界トップレベルの研究として、大きな期待が集っている。



岡部 英俊 教授 (臨床検査医学講座) 茶野 徳宏 助手 (検査部) 紺谷 桂一 助手 (外科学講座) 佐伯 行一 教授 (基礎看護学講座)

RB1CC1と乳がん進展との関係の研究について急に注目をされるようになったが、本研究は最近に始まったものではなく、多くの人が共同研究を続け、何年もかけてようやくがん進展に関する新しい道筋の発見がなされ、新たな診断法、治療法開発へのきっかけができたというものである。

もともとこの研究は、およそ5年前、茶野助手がイタリアへ留学した前後より始まった。茶野助手は整形外科医として臨床を始め、骨肉腫の治療・研究に関わってきた経過より、悪性腫瘍の治療に生かせるようまったく新しい遺伝子を見つけ出すことを目的として本研究を始めた。しかし、イタリアの2年間は本研究についてはほとんど仕事は進まず、ゴミもなんともわからない数百個の遺伝子断片が本学へ持ち帰られただけであった。

帰国後、基礎看護学講座の佐伯教授と臨床検査医学講座の岡部教授の2人が茶野助手とともに研究を継続し、協力することとなった。まず、このことが今回の結果につながった。さらにもう一人、この

はじめに

間最も研究に貢献したのが、本学一般・乳癌科の紺谷助手であった。紺谷助手と茶野助手は以前より知り合いではあったが、ちょうど2年半前、RB1CC1遺伝子が見つかりだしたころ、RB1CC1はがん抑制遺伝子のRB1と関係があるのではないかと茶野助手の仮説を信じ、紺谷助手は様々な基礎研究に協力したのである。

そして、紺谷助手ら一般・乳癌科のグループが、以前より将来の医学研究に備えて、日々努力を重ね、地道に患者様の同意を得て、液体窒素の中に保存していた多くの乳がん症例の組織検体がDNA、RNAの解析に供され、このことが今回の研究成果に大きく寄与した。いつ使われるのかもわからないがん組織を凍結したよい状態（解析に耐えるきれいなDNA、RNA試料が採取できる）で保存しておくのは大変な苦勞であるが、これら紺谷助手らの努力の積み重ねが今回の研究成果につながっている。

また、茶野助手の甘い言葉につられて（だまされて？）、授業やク

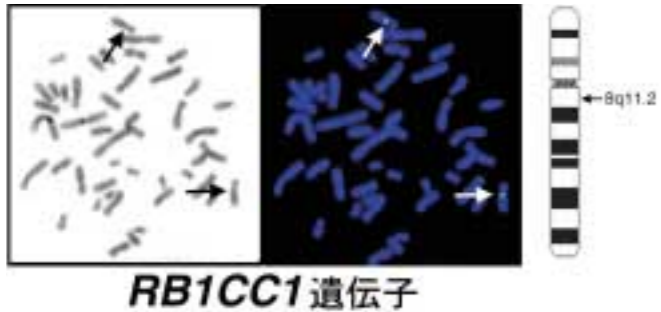
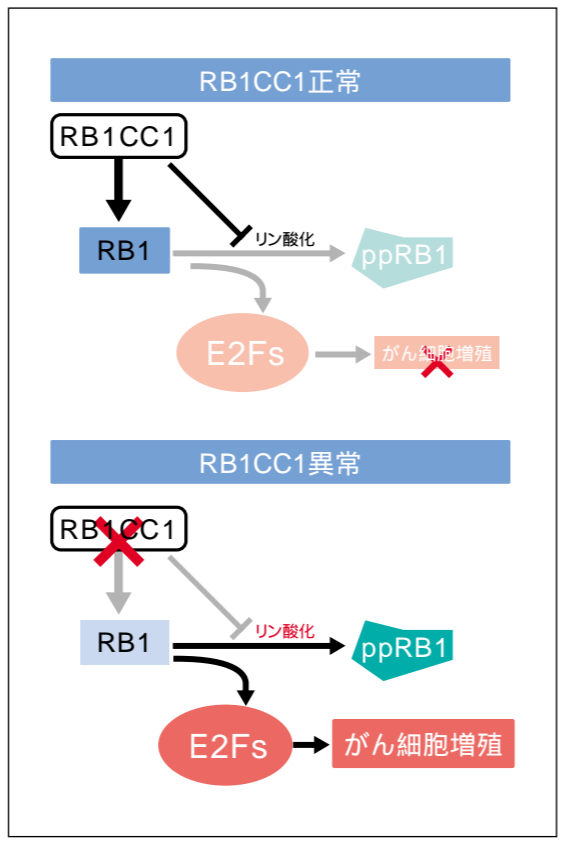


図1 ヒト第8番染色体セントロメア付近(8q11.2)に存在するRB1CC1遺伝子。FISH法により、緑色の蛍光を示しているのがRB1CC1遺伝子である。

RB1CC1遺伝子の基本構造と機能 先にも少し書いたが、茶野助手はヒト骨肉腫治療の大きな障壁となっていた抗がん剤耐性に関連する遺伝子をスクリーニングする過程で、RB1CC1遺伝子を見つけ出した。RB1CC1遺伝子の基本構造と機能 先にも少し書いたが、茶野助手はヒト骨肉腫治療の大きな障壁となっていた抗がん剤耐性に関連する遺伝子をスクリーニングする過程で、RB1CC1遺伝子を見つけ出した。RB1CC1遺伝子の基本構造と機能

研究の概要

RB1CC1遺伝子の基本構造と機能 先にも少し書いたが、茶野助手はヒト骨肉腫治療の大きな障壁となっていた抗がん剤耐性に関連する遺伝子をスクリーニングする過程で、RB1CC1遺伝子を見つけ出した。RB1CC1遺伝子の基本構造と機能



RB1CC1とがんの関係 RB1は細胞の増殖を抑え、がん化のブレーキとなっている有名な蛋白である。上述の結果は、(1)RB1CC1がRB1の上流で働き、RB1を多く作ることで、細胞のがん化へのブレーキ作用を強めている新しいがん抑制遺伝子である可能性を示唆していた(図2)。さらに興味深いことに、RB1CC1遺伝子はヒト第8番染色体セントロメア付近(8q11.2)に

存在したが(図1)、(2)この遺伝子領域はこれまで乳がんや前立腺がんのがん化に関わる新しいがん抑制遺伝子の存在が推測されていた領域であった。(文献3) もつひとつ、(3)乳がんではRB1遺伝子自身の異常とその

蛋白発現とは必ずしも一致せず、RB1以外で乳がんを抑制する未知の因子の存在が示唆されていたのである。

これら(1)(2)(3)の事実から、茶野助手らはRB1CC1遺伝子ががん抑制遺伝子として存在し、RB1CC1の機能消失が乳がんのがん化進展と関係しているという仮説を立て、今回の研究に着手した。

この仮説を証明するため、数年前より紺谷助手らが液体窒素中に保存していた数十例のがん組織が検索されることとなった。実際に解析できたのは35例の原発性乳がん組織であったが、これらについてRB1CC1遺伝子の異常が詳しく検索された。また同時にRB1CC1、RB1の発現状態も解析された。

その結果、35例の原発性乳がんのうち7例(20%)でRB1CC1遺伝子の異常が確認された。これら遺伝子変異は全てRB1CC1遺伝子内で起こっており、これより生じる蛋白はRB1CC1の機能上重要な部分を消失したものであることがわかった。さらにこれら7症例ではRB1遺伝子自身に大きな異常は無いにも関わらず、RB1CC1、RB1両蛋白

の発現が消失していることも確認された。

この結果は、茶野助手ら研究グループの仮説を支持するものであった。つまり、RB1CC1遺伝子が正常な場合、がん細胞の増殖を抑えるRB1の働きは強くなり、がん化へのブレーキ機能が保持されている(図2上)が、RB1CC1遺伝子に異常が存在する場合は、本来の増殖抑制、ブレーキ機能が消失し、このことががん細胞の増殖、成長を促すことを意味していた(図2下)。(文献3)

実際、RB1CC1遺伝子が正常な乳がん組織では、RB1CC1、RB1両者ともがん細胞に存在し、増殖のブレーキ機能は保持されるため、Ki-67で示される増殖度も低く、強い増殖、成長を示さない(図3上)。しかし、RB1CC1遺伝子に異常が存在する場合は、がん細胞はRB1CC1、RB1両蛋白を持たず、ブレーキ機能が消失しているため、Ki-67も強度に染まり、強い細胞増殖、がんの成長を示していた(図3下)。これらの結果は直ちに各種のがんの病理学的診断、遺伝子診断、予後推定に応用できるものであり、本学では現在その実施に向かっている。

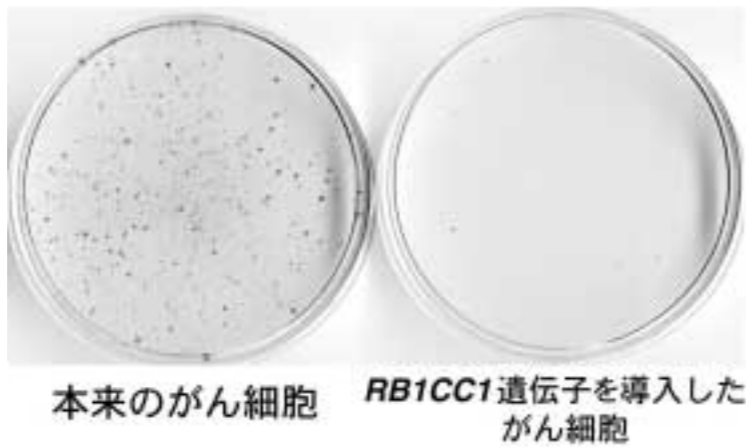


図4 RB1CC1遺伝子導入によるがん細胞の増殖抑制実験。左、本来の肺がん細胞は培養液中で強い増殖を示す。一方、右、RB1CC1遺伝子を導入した肺がん細胞は培養液中でも成長は乏しく、このがん細胞では80~90%の増殖抑制がみられた。現在すぐに臨床応用に移行できるものではないが、将来の遺伝子治療等多くのことが期待されている。

C1ががんを代表とする各種のヒト疾患の新しい遺伝子治療、新しい薬剤の開発につながるものである。

ると多くの期待が寄せられており、東京大学、京都大学、国立がんセンターをはじめ、海外(スウェーデン、カリフォルニア研究所・ノーベル賞の選考で有名)との共同研究も開始され、滋賀医科大学がRB1CC1の世界的な研究拠点となっていくことが期待されている。

さらに専門的な詳しい内容は以降に述べた参考文献で紹介されている。

終わりに

今回の滋賀医科大学グループの研究成果(がん抑制遺伝子RB1CC1の発見)は、学術的にも高く評価され、米科学誌『Nature

Genetics』、2002年7月号に掲載された。それと同時に、Nature Genetics誌自身よりアメリカ・カリフォルニア大学Colin

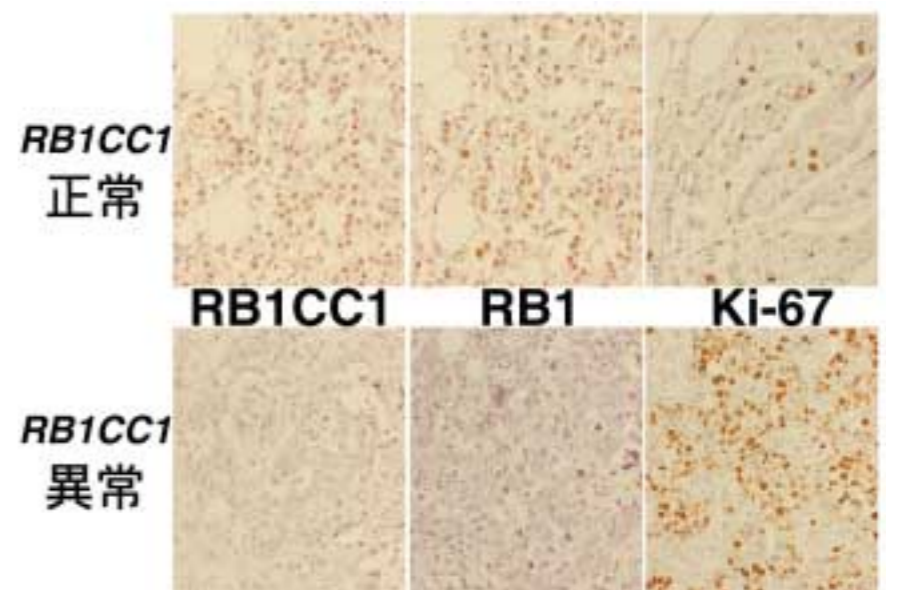


図3 乳がん組織におけるRB1CC1、RB1蛋白の発現、及びKi-67増殖指標を示す。RB1CC1遺伝子が正常の場合、RB1CC1・RB1両蛋白(上段、左、中央写真の茶色で示される)ともがん細胞内に存在する。このことによって増殖のブレーキ機能は保持されるため、がん細胞は強度の成長は示さず、Ki-67増殖指標(上段、右写真、茶色の染色度で示される)もわずかである。一方、RB1CC1遺伝子に異常が存在する場合、このがん細胞ではRB1CC1、RB1両蛋白とも存在しない(下段、左、中央写真にて茶色の染色が示されていない)。このことは細胞増殖を止めるブレーキ機能の消失をもたらす、Ki-67増殖指標も強度になってしまう(下段、右写真、茶色の染色度は上段に比べ非常に強い)。これらの結果は、現在RB1CC1を中心とした各種のがんの病理学的悪性度の診断、遺伝子診断等に応用されようとしている。

今後の展開…RB1CC1研究の世界的拠点として

研究グループは、RB1CC1遺伝子がん抑制遺伝子であることとのさらなる証明と、将来的な遺伝子治療を視野に入れながら、培養がん細胞にRB1CC1遺伝子を導入することによってがん細胞

Colin教授の「賞賛に値する仕事だ」とのコメントとともに、国際報道がなされた。これを受け各国のメディアが取り上げ、本研究は国際的にも非常に高い評価を得た。

イギリスがん研究所所長のJ.Gordon.McVie教授は「RB1CC1の発見は糖尿病治療におけるインスリンの発見にも相当する」と特に強い賛辞をおくり、本研究がまさに「がん遺伝子研究のブレイクスルー」であることが示された。国内新聞各紙、テレビでも6月17日から7月3日にかけて、「新たながん抑制遺伝子の発見」として高い評価とともに取り上げられた(図5)。

この研究は滋賀医科大学発の世界トップレベルの研究であるが、



図5 今回のRB1CC1がん抑制遺伝子の発見、及びその研究に対する国際、国内各メディアの報道内容。本研究成果は米科学誌「NatureGenetics」に掲載された。とともに、NatureGenetics誌自身より、アメリカCalifornia大学、ColinColins教授のコメントをつけて本年6月14日に国際報道された。これを受け国際的にも大きく報道され、各種の評価を受けた。イギリスがん研究所所長のGordonMcVie教授(写真)は「RB1CC1の発見は糖尿病治療におけるインスリンの発見にも相当する。」と特に強い賛辞をおくった。国内でも「新たながん抑制遺伝子の発見」として本年6月17日から7月3日にかけて、一斉に新聞各紙が取り上げた。また、6月17日にはNHK、びわこ放送がテレビ報道を行った。

今後ますますな検証が必要である。RB1CC1の生物学的な機能、各種がんやその他ヒト疾患との関わりも不明なことが多く、滋賀医科大学は、今回の研究成果をもとに、RB1CC1を中心とした研究拠点としての期待にそえるよう、医学の発展に寄与し、その結果を社会に還元できるよう今後も研鑽を続けていかなければならない。大変な道ゆりであるが、やりがいのある仕事である。

(参考文献)

- 1 Chano, T et al. Oncogene 21, 1295-1298(2002).
- 2 Chano, T et al. Gene 291, 29-34(2002).
- 3 Chano, T et al. Nat. Genet. 31, 265-8(2002).