

【産業技術】ライフサイエンス

癌遺伝子特定に重要な役割を果たす『眠れる森の美女』(米国)

ミネソタ大学癌センターと米国立衛生研究所傘下、国立癌研究所 (NCI) の研究者達が、癌を引き起こす遺伝子発見を加速し、より精度の高い遺伝子同定につながる可能性のある新しい方法を発見した、と Nature 誌 2005 年 7 月 14 日号に掲載された 2 つの研究^(注1)が報告している。

この遺伝子同定方法は遺伝子組換えマウスで開発され、「Sleeping Beauty (眠れる森の美女)」と呼ばれるジャンピング DNA の断片を利用している。ジャンピング DNA、すなわちトランスポゾン(注: 転移によって染色体内を動き回る DNA 配列) は遺伝子の中や、遺伝子の間に入り込み、遺伝子の正常機能を活性化 / 不活性化する。関連するトランスポゾンは、ヒト、動物、魚類の遺伝子構造の中に普通に見られるが、何百万年もの進化の過程で、そのほとんどは活性を失った。1997 年、ミネソタ大学の研究で、ゲノムに痕跡として残っているが機能しない魚のジャンピング遺伝子を再び動き回らせることに成功した。何百年もの進化的な眠りについていたジャンピング遺伝子を再活性化したのである。それが Sleeping Beauty (眠れる森の美女) と呼ばれる理由である。

Nature 誌に掲載された 2 つの研究では、特別に作られた Sleeping Beauty トランスポゾン^(注2)がマウスの DNA に導入され、細胞核内を動き回った。最終的に、トランスポゾンは、発癌遺伝子の中に入り込み、腫瘍を形成させた。Sleeping Beauty を含んでいる腫瘍の遺伝子を単離・分析し、Sleeping Beauty が発癌遺伝子を活性化するのか、不活性化するのかを確認することで、癌に関連する遺伝子を効率よく見つけることができた。実際に、各腫瘍の癌遺伝子の指紋(識別のための特徴)を明らかにしている。

癌遺伝子メカニズム・プログラムのリーダーであるデヴィッド・ラーゲスパーダ准教授が、ミネソタ大学癌センターの研究チームを指導した。同チームはトランスポゾンを活用した技法を使って、固形腫瘍の癌遺伝子を発見することに焦点を当てた。

「マイクロアレイのような、従来の癌遺伝子同定方法では、通常、何千もの遺伝子の相関関係が現れるため、どの遺伝子が癌と関連し、どの遺伝子が関連しないのか、相関関係から明らかにするのは困難である。それに対して、ジャンピン

グ遺伝子は、研究対象である腫瘍の癌遺伝子に侵入するので、少数の遺伝子 腫瘍を形成するのに重要であると分かっている遺伝子 に焦点を合わせることが可能となる。その結果、短時間で、効率よく、また精度の高い発癌遺伝子同定を行うことができる」と、ラーゲスパーダ博士は述べた。

NCI 発生分子遺伝学のリーダーであるナンシー・ジェンキンス博士と、マウス癌遺伝学プログラムの腫瘍形成分子遺伝学のリーダーであるニール・コーブランド博士が、NCI の研究チームを率いてきた。同研究チームは、免疫系を襲う癌、リンパ腫を研究するための可動性の高い Sleeping Beauty トランスポゾン・システムの活用を研究した。

「私達の研究成果は実験用マウスを使用して得られたものだが、使用した技術はヒト癌についての新しい知見を明らかにし、臨床用途に転換できる、と考えている。上手くいけば、この研究成果によって、新薬開発が加速され、リンパ腫等の様々な癌の特定遺伝子を標的とする既存薬が改良されるだろう。この新しい Sleeping Beauty 方法の成果は、癌の弱点の理解を深め、治療法を改善する可能性がある」と、ジェンキンス博士。

ラーゲスパーダ博士は次のように述べている。「これまでに約 300 のヒト癌関連遺伝子が科学論文で報告されてきた。特定された遺伝子のほとんどが、血液系癌に関与するものであったことから、それ以外の癌に関与する遺伝子については今後も多くの遺伝子を特定する必要があるだろう。」

さらに、「複数が連携して癌を発症させる変異遺伝子の具体的な組み合わせ等、現行方法では分からない遺伝子についての重要な情報を、Sleeping Beauty 技術ならば提供することが可能である」と、ラーゲスパーダ博士は言及している。「このような情報があれば、腫瘍形成について、より克明に遺伝子レベルで理解できるだろう。それは重要である。というのも、一種類の薬で治癒する癌は一つもないため、癌の発症・増殖に必要な経路を標的とするには複数の薬剤の組み合わせが必要となるからである。」

ラーゲスパーダ、ジェンキンス、コーブランド各博士らは、次の段階として、Sleeping Beauty ジャンピング遺伝子を使用して、マウスに多数の他タイプの腫瘍を発生させ、分析することを予定している。ラーゲスパーダ博士のチームは前立腺癌、肺癌、結腸直腸癌を引き起こす遺伝子同定に焦点を当て、ジェンキンス博士のチームは脳腫瘍、黒色腫、乳癌、白血病、リンパ腫を発症する遺伝子を研究することになっている。

マウスを使った実験と実際にヒトに使用した場合の違いについては、ラーゲスパード、ジェンキンス、コーブランド各博士も認めている。しかし、ラーゲスパード博士は次のように指摘する。「研究の方向性は正しいことが分かった。マウスの癌で Sleeping Beauty によって変異した遺伝子には、ヒトの同タイプの癌でも変異するものがあると判明している。Notch1 遺伝子はその一例である。Notch1 遺伝子は、Sleeping Beauty で誘発した T 細胞リンパ腫を罹患したマウスの 50% で変異している。その同じ遺伝子が類似タイプの癌を発症した患者の約 50% でも変異している。Sleeping Beauty 方法によって、他タイプの癌を引き起こす遺伝子を特定することが可能になるだろう。」

ミネソタ大学癌センターについての情報は、同センターの癌インフォメーション・サービス（電話：1-888-226-2376）まで。

癌についての情報は、NCI ウェブサイト（URL: <http://www.cancer.gov>）にアクセスするか、NCI の癌インフォメーションセンター（電話：1-800-422-6237）で入手可能。

以上

翻訳：御原 幸子

注 1) Collier L., Carlson C., Ravimohan S., Dupuy A., Largaespada D.
"Cancer gene discovery in solid tumours using transposon-based somatic mutagenesis in the mouse," Nature, Vol. 436, No. 7047.

Dupuy A., Akagi K., Largaespada D., Copeland N., Jenkins N.
"Mammalian mutagenesis using a highly mobile somatic Sleeping Beauty transposon system," Nature, Vol. 436, No. 7047.

注 2) Sleeping Beauty トランスポゾンに変異原性の高いベクターとして、生体内の遺伝子変異導入法への活用が注目されている。特定領域への集中的な変異導入が可能であることも既に知られている。

(出典: <http://www.nci.nih.gov/newscenter/pressreleases/SleepingBeauty>)