

がん発生のメカニズム解明に 欠かせない動物モデル

公益財団法人がん研究会
がん研究所副所長 発がん研究部部长

中村卓郎



分子生物学やゲノム科学の最新技術が導入され、診断法や治療法が格段に進歩したとはいえ、がんには未解明な部分が多く残されています。とりわけ早期発見や治療が困難ながんほど、その特性を理解し、発生に至るメカニズムを解明することが急がれています。ゲノム・エピゲノム解析など解析技術の革新的な進歩により、多くのがんの病態が遺伝子レベルで明らかにされつつありますが、従来から行なわれてきた動物モデルを用いた実験もいまなお重要です。また、動物モデル自体も格段に進化を遂げています。私たち（以下一人称で）発がん研究部は、遺伝子を操作あるいは改変してヒトと同じがんをマウスに発生させることにより、多くの研究成果をあげています。

モデル動物で発がんの過程を解明する

私たちの研究テーマの中心に、血液腫瘍（白血病・悪性リンパ腫など）や骨軟部腫瘍の発がん機構（メカニズム）の解明があります。これらの悪性腫瘍を引き起こす原因遺伝子を特定し、正常細胞ががん化する過程の分子機構を明らかにすることで、難治がんの早期診断や治療法の開発につなげることをめざしているのです。

がんは、環境中の発がん物質や生体内で生じる発がん刺激によって正常な細胞が変質することで発生します。細胞分裂の際に染色体（DNA）が傷ついても、細胞には傷を修復する機能が備わっています。しかし修復が追いつかないほどのダメージを受ければ、変異を起こしたDNAのまま細胞分裂を繰り返します。こうしたゲノム・遺伝子の変異が蓄積されてがん細胞に変化していくのです。たとえば白血病は、血液をつくるおおもとである造血幹細胞や前駆細胞でがん関連遺伝子の変異を獲得したものが生き残り、それらにさらなる変異が蓄積していくことで白血病が形成されていきます。

【がん関連遺伝子】

がんの発生や進展にかかわる遺伝子の総称。発がんを促進する「がん遺伝子」と、発がんを抑制する「がん抑制遺伝子」がある。ただし、あるがんのがん遺伝子として発見された遺伝子が、別のがんではがん抑制機能をもつこともあり、作用メカニズムの解明や治療の手掛かりを求めて多くの研究者がテーマとしている。

【ホメオドメインhomeodomain】

DNAの特定の配列に結合する領域（ドメイン）の1つで、体の位置情報を規定する遺伝子群に含まれる。また、細胞の分化や調節に関係する遺伝子の発現をきめるスイッチ役を果たす。

白血病におけるがん関連遺伝子の中にHoxa9とMeis1というホメオドメイン遺伝子があります。ホメオドメイン蛋白は、私たちの血液細胞の分化や維持のた

めに重要で、特に Meis1 がないと造血幹細胞を保持することが出来なくなります。私たちは、さまざまな研究・検証から、この Hoxa9 と Meis1 が白血病の発生に重要な関わりをもつことを突きとめました。その発見に大いに貢献したのが、ヒトの白血病にとっても類似した病気に罹患する実験用マウスです。私たちは、レトロウイルスベクターを使った遺伝子導入法や骨髄移植といった実験手法を駆使して、ヒトの白血病（急性骨髄性白血病）と同じ状態を体内に作れる白血病のマウスモデルの作製に成功しています。このマウスモデルによって、Meis1 が白血病のがん細胞中では Hoxa9 と協調して活性化していることを明らかにしました。これは、単にシャーレの中でヒトやマウスの急性骨髄性白血病を細胞培養しただけでは観察できない現象だったのです。

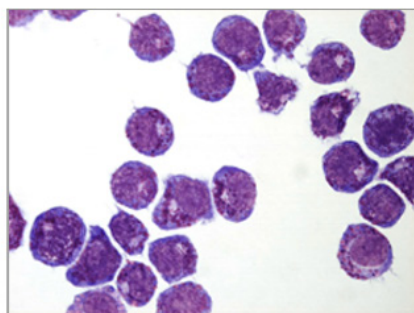
白血病は、骨髄を根城としています。骨髄内で活発に増えるだけではなく、骨髄内に留まることが、白血病細胞の生存に大事で、治療の時に抗がん剤に抵抗するのも白血病細胞が薬の届きにくい骨髄の奥で身を潜めているからだとも考えられています。私たちは、Meis1 が白血病細胞の骨髄への定着に必要な遺伝子であることを突き止めたのですが、この重要な情報を知るためには、骨髄の状態を観察出来る生体、つまりマウスを使った実験がなくてはならなかったわけです。

【レトロウイルスベクター】

分子生物学で行われる遺伝子を細胞に導入する実験に用いられるベクター（運び屋）の1つ。動物に感染・増幅するレトロウイルス（DNA をもたず RNA をもつウイルスの一種）を無害なものに構造変化させ、その中に目的遺伝子を組み込んで宿主細胞に運ぶ。高い遺伝子導入効率と効果の永続することが特長。

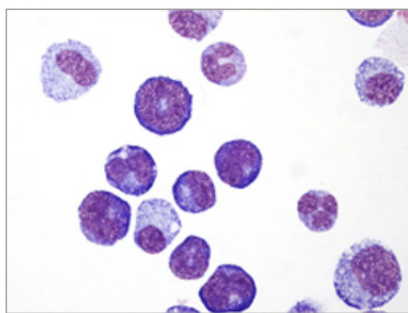
白血病細胞

導入遺伝子：Hoxa9 + Meis1



Hoxa9 + Meis1 を移植すると、
白血病になってマウスが死ぬ

導入遺伝子：Hoxa9



Hoxa9 のみだと、
白血病にはならない



発生場所が不明なユーイング肉腫

血液のがんなどを遺伝子レベルで調べると、本来正常な細胞では見つからないキメラ遺伝子（または融合遺伝子）が特定できます。「キメラ遺伝子」とは本来2つの遺伝子が、染色体が転座した結果融合して1つになったものです。染色体転座はがん化のきっかけの一つとされています。興味ぶかいことに、骨軟部肉腫にはキメラ遺伝子をもつものが多く、キメラ遺伝子は骨軟部肉腫の性質（組織型）によって全て異なります。

多段階を経て起こるがん化ですが、最初にがんが発生する場所（細胞）を医学的には「発生母地」と呼びます。多くのがん（胃がん、大腸がん、乳がんや白血病など）では発生母地は明らかですが、骨軟部肉腫の中にはがんになる元の細胞が何だったのか、手掛かりのないものが少なからず存在します。発生母地が特定できれば、そのがんの性質に対する理解が深まり、新たな治療法のヒントにつながるはずです。発生母地のわからない骨軟部腫瘍の1つにユーイング肉腫があります。主に小児や若年者に発症する骨原発の悪性腫瘍ですが、大腿骨や上腕骨、頸骨などの「長管骨（大きくて長い筒状の骨のこと）」の先端よりも少し中心部寄りの場所から発生するとされてはいるものの、実は現段階では発生母地の細胞が特定できていないがんなのです。

【骨軟部腫瘍】

骨にできた腫瘍と、筋肉や脂肪組織のような軟部組織に発生する腫瘍の総称。がんの中では患者数の少ない「稀少がん」とされるが、難治性のものが多く、若い患者の比率が多いことも問題となっている。

【キメラ遺伝子】

染色体転座により1つの遺伝子に2つの異なる遺伝子（情報）が融合してしまった遺伝子のこと。キメラ(chimera)の由来はギリシア神話に登場する怪物キマイラ（頭がライオン、胴がヤギ、尾が蛇）から。

【染色体転座】

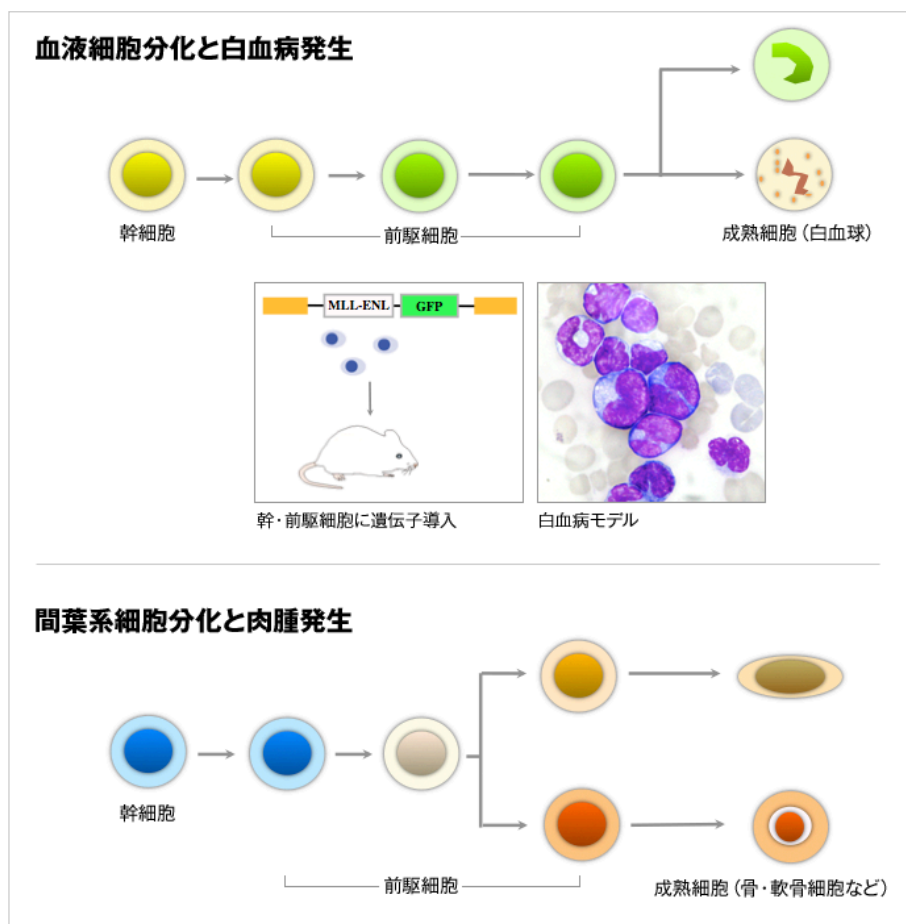
染色体が2か所以上で同時に切れる（＝傷つく）と、修復の（つなぎなおす）際につなぐ相手を間違える確率が高まる。つなぎ間違えたことを「転座」といい、染色体転座によって正常な染色体とは異なる染色体ができてしまい、これががん化につながる場合もある。

【発生母地（はっせいぼち）】

英語で origin of tumor = 腫瘍の起源という意味。

【ユーイング肉腫】

1921年にニューヨーク・メモリアルスローンケタリング病院のユーイング医師(Dr. James Ewing)が初めて報告したことに由来する悪性骨腫瘍。



骨軟部腫瘍の新たな動物モデルへの期待

ユーイング肉腫を発生させた動物モデルを作ることは、これまで非常に困難でした。腫瘍がどこから発生するかが不明なため、動物モデル作製のために必要な、キメラ遺伝子を導入する標的細胞（発生母地細胞）が特定できなかったからです。前に述べた白血病の動物モデルは、骨髄から採ってきた細胞にキメラ遺伝子やがん遺伝子を導入して作ることができます。これは、白血病の母地細胞が骨髄内にしか存在しない造血幹細胞や前駆細胞であるからです。ところが、ユーイング肉腫の場合、全身のどこに母地細胞が存在するのか手がかりが不明でした。

私たちは、ユーイング肉腫が小児や若者の骨に出来るという事実から、母地細胞が発生期の骨や軟骨に関係するのではないかと考えました。そこで、マウスの胎児からマイクロダイセクションという手法で取った骨軟骨前駆細胞に、ユーイング肉腫のキメラ遺伝子である EWS-FLI1 や EWS-ERG をレトロウィルスベクターで導入した後、ヌードマウスに移植することで、ヒトのユーイング肉腫に良く似たがんを発症させた動物モデルを作ることになりました。この動物モデルによって、ユーイング肉腫の発生初期から転移に至るまでの病態変化を遺伝子レベルで解明することが可能になると期待されています。

【ヌードマウス】

突然変異による無毛かつ免疫不全になったマウスのこと。ヒトの細胞（や組織）を移植しても拒絶反応が起こらないため、ヒトのがんや免疫などの実験研究のために利用される。