

'Normal' genes key to cancer growth

がん増殖のかぎを握る「正常」遺伝子

Nature Vol.451 (615) / 7 February 2008

Erika Check Hayden

普通に存在する遺伝子でありながら、特定のがんの増殖と生存に重要と考えられるものが発見されている。ヒト細胞の「機能ゲノミクス」によるふり分けで得られたこの発見からは、腫瘍を叩くための新薬の標的が浮かび上がるかもしれない。

腫瘍遺伝子（正常細胞を腫瘍に変える悪玉遺伝子）を探すための新しい取り組みのなかで、米国の2組の研究チームが今週、「非腫瘍遺伝子への依存」という考え方に対する支持を表明した。

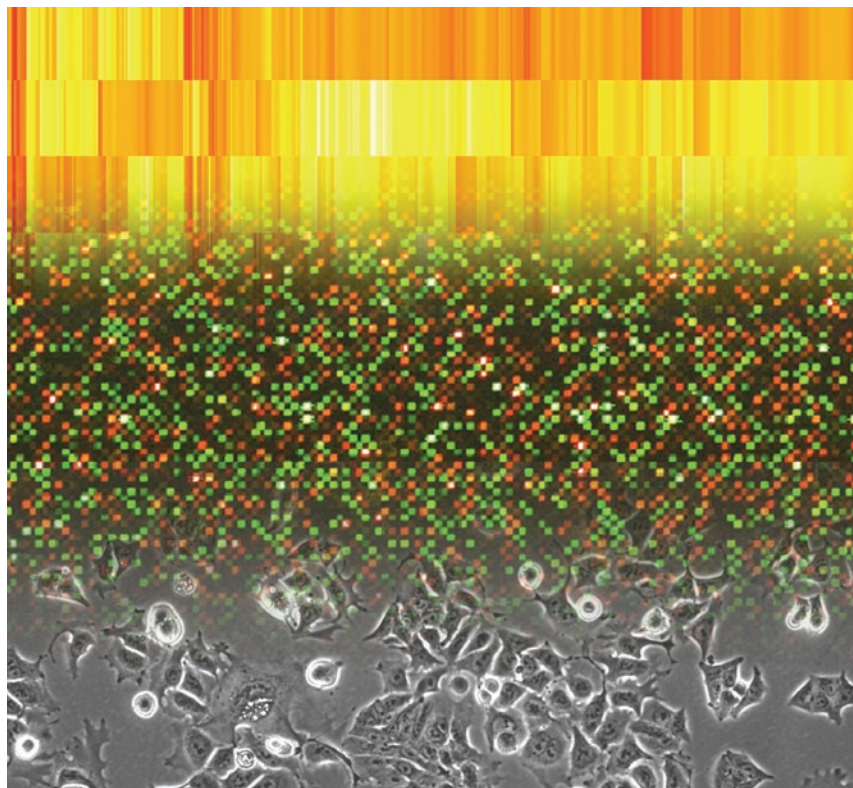
それは、ある種の正常な細胞経路に腫瘍が強く依存していて、そのような経路の遺伝子産物を働かなくさせる薬物ががんにとっては致命的だろうという考え方である。ブリガム・アンド・ウィメンズ病院（マサチューセッツ州ボストン）のStephen Elledge、コールド・スプリング・ハーバー研究所（ニューヨーク）のGreg Hannonそれぞれが率いる研究チームは、何千という遺伝子を比較的低コストで迅速にノックダウンする方法を考え出した。

その方法で使われるのは「短いヘアピンRNA」(shRNA)というRNAのかけらで、特定の遺伝子をねらって働きを止めるようにデザインすることができるものである。両研究チームは2本の論文^{1,2}の中で、正常遺伝子をねらう何千ものshRNAを、結腸がん細胞、乳がん細胞、それに健常乳房細胞に導入した研究を発表している。そのshRNAのうち数十個はがん細胞の増殖を遅らせたり止めたりしたが、健常細胞には影響がなく、新しい抗がん剤の標的をめざすための道筋が示されたと考えられる。

Elledgeは「どれが最高の標的なのかを選び出すには、時間もコストもかかりますが、大事なのはそれが見つけれつつあるということなのです」と話す。

腫瘍専門医によれば、ノバルティス社のグリベック(イマチニブ)やジェネンテック社のタルセバ(エルロチニブ)など、腫瘍遺伝子産物に対する薬剤は、がん患者にとって歓迎すべき進歩だったという。しかし、薬剤への耐性を示すようになる患者が多く、治癒薬とはいえない、とスローン・ケタリング記念がんセンター（ニューヨーク）のGary Schwartzは語る。「誰もが次のグリベックを待ち望んでいますが、これまでそのような薬は、すぐれたものでも期待されたほどの圧倒的なインパクトがなかったのです」とSchwartzは話し、正常な細胞周期の経路を阻害する薬剤の臨床試験に向けた資金調達に取り組んでいる³。その薬剤に関する初期の臨床試験では、健常細胞よりもがん細胞に対して強い毒性を

SCIENCE



がん細胞の生存（下段）の多遺伝子解析（中段）によって遺伝子シグネチャー（上段）が得られる。

示す「治療域」で最も有効に作用する可能性が示されているという。

Elledge と Hannon は、自分たちの研究について、ある種の血液がんや肺がんに関与する変異をねらうグリベックやタルセバのような薬剤をもっと開発しようとする2つの大きなプロジェクトを補完するものだと言います。どちらのプロジェクトも、がん細胞のゲノム配列を解読して新たな腫瘍遺伝子を見つけ出し、がんの生物学的理解に役立てようとするものである。その1つ、がんゲノムアトラスは、2005年12月に発足し、9年間で13億5000万ドルのコストが見込まれている。もう一方は、ウェルカム・トラスト・サンガー研究所（英国ケンブリッジ）の科学者が主導している。

Elledge も Hannon も、配列解読研究は効率が低いと主張し続けてきた。

極めてコストがかかり、山ほど引っかかってくる変異の中からがんを促進するものを選び出すための詳細な追跡試験が必要となるからである。それに対して両チームの研究は、1つの研究所が十分単独でできるほど低コストで簡単である。そして、ある誘因に応答したがん細胞のふるまいに注目するという自分たちの「機能的」方法は、新薬への近道なのだという。

Elledge と Hannon の主張への支持は拡大しており、それは配列解読による方法をとる科学者にまで広がっている。ジョンズ・ホプキンス大学ルードウィグセンター（米国メリーランド州ボルチモア）の役員である Bert Vogelstein は、機能ゲノミクス研究にがんアトラスが資金を提供する必要性を自らの研究が浮き彫りにしているという。「がん

ゲノムアトラスを開始して明らかになったのは、変異のシグネチャーの複雑性と不均一性で、それはこれから多くのがんに見いだされるでしょう」と語る Vogelstein は、そうした複雑性を乳がんや結腸直腸がんに関する2006年の研究で示している⁴。

「塩基配列の解読は簡単な仕事になりました。むずかしくて時間がかかるのは、機能研究でその意味をすべて明らかにすることなのです」と Vogelstein はいう。「進歩するためには、その2つの方法をうまく組み合わせるのがいちばんの近道だと思います」。

Erika Check Hayden

1. Schlabach, M. R. *et al. Science* **319**, 620-624 (2008).
2. Silva, J. M. *et al. Science* **319**, 617-620 (2008).
3. Fornier, M. N. *et al. Clin. Cancer Res.* **13**, 5841-5846 (2007).
4. Sjoblom, T. *et al. Science* **314**, 268-274 (2006).