

悪性神経芽腫を誘導する遺伝子

2006年9月29日

理研 CDB の小林健一郎氏と江良沢実研究員（幹細胞研究グループ、西川伸一グループディレクター）らは、ARID3B と呼ばれる遺伝子が神経芽腫の形成と悪性化に重要な役割を果たしていることを明らかにした。神戸大学医学研究科との共同研究で Cancer Research 誌の9月号に発表された。

神経芽腫は幼児期にみられる最も一般的な腫瘍で、神経堤に由来する交感神経系などに異常を生じる。神経芽腫の約半分は転移しない孤立性の腫瘍で自然に退縮するが、他の半分は悪性で転移するため治療が難しい。MYCN と呼ばれる癌遺伝子が神経芽腫の形成に関与していると考えられているが、どうしてこのような違いが生じるのかは未解明のままだった。

西川グループは以前の研究で、ARID3B を欠損すると神経堤の形成が著しく阻害されることから、この遺伝子が神経堤細胞の増殖と生存に必要であると予測していた。小林研究員らはこの知見を元に、神経堤細胞由来腫瘍の代表といえる神経芽腫の形成に ARID3B が関与する可能性を検討した。



胚性線維芽細胞(MEF)を用いて ARID3B の腫瘍化活性を検討した。ARID3B または MYCN のどちらか一方を発現させた MEF をマウスに移植しても腫瘍を形成しないのに対し（それぞれ左、中央）、両方を発現させた MEF を移植すると腫瘍を形成した（右）。写真はいずれも移植後7日目。

彼らがまず、ヒト神経芽腫から採られた5系統の培養細胞を調べたところ、発現量に差はあるものの、全ての系統で ARID3B と MYCN が発現していた。一方、神経芽腫以外の腫瘍細胞では、8種類中2種類の細胞のみで ARID3B の発現が見られた。次に培養細胞ではなく、神経芽腫の臨床サンプルにおけるこれらの遺伝子発現を調べた。この解析には、マイクロアレイによって得られた様々な細胞の発現情報を保存してあるサイト「ArrayExpress」からデータを抽出し利用した。すると、調べた神経芽腫の約43%で ARID3B を発現しており、このうち約80%はステージIVの神経芽腫であることが分かった。また、MYCN は ARID3B を発現する全ての神経芽腫で発

現していることも明らかとなった。

マウスでは ARID3B を発現する組織は非常に限定されている。彼らがデータベースを用いてヒトの場合を調べると、多種多様な組織から採られた 483 のサンプルのうち、25 サンプルのみで ARID3B を発現しており、このうちの 11 サンプルは神経芽腫であった。つまりヒトの場合においても、ARID3B の発現は限定的であり、なかでもステージIVの神経芽腫に特異性が高いことが示された。続く研究では、ARID3B のみが神経芽腫に特異的な遺伝子であるらしいことも分かった。

そこで彼らは、ARID3B の実際の機能を調べるために、神経芽腫の培養細胞を用いて siRNA およびアンチセンスによる発現抑制を試みた。すると、5 系統の細胞のうち 1 系統を除く全ての神経芽腫で増殖抑制が見られた。またある神経芽腫では、ARID3B の過剰発現によって悪性度が上昇し、より高頻度に転移することも示された。次に、培養した胚性線維芽細胞を用いて ARID3B の腫瘍化活性を調べると、コントロールの細胞ではしだいに増殖能力が低下していくのに対し、ARID3B を発現させた細胞は不死化することが分かった。また、ARID3B に加えて MYCN を発現させると、線維芽細胞の増殖能は上昇し、さらに非接着性増殖能を獲得する、すなわち悪性化することが明らかとなった。これらのことから、ARID3B は単独で細胞を不死化する活性をもつとともに、MYCN と共同で機能することで悪性化にも関与していることが示唆された。

ARID3B の生理的機能は、発生中の神経堤細胞をアポトーシスから守ることであると考えられている。何を引き金に ARID3B の発現が異常となり、神経芽腫が形成されるのか、解明すべき謎は未だ多い。西川グループディレクターは、「ARID3B はもともと神経堤の発生に異常を来たす遺伝子として同定された。今回、基礎発生学の成果を臨床へと橋渡しするために、マイクロアレイで得られた既存の臨床サンプルについてのデータベースが役に立つことを示せたのではないか」とコメントする。