

遺伝子多型解析：培養細胞を用いたp53遺伝子変異解析について

布引 治

p53癌遺伝子変異はヒト癌の中で最も高頻度に見られる遺伝子異常である。遺伝子産物p53の機能や、その周辺の分子機構を含めたp53経路の細胞生物学的な役割が次第に明らかになり、p53癌抑制タンパク質経路の破綻が癌の進展に重要な役割を担っていることが判明している。遺伝子レベルではDNAが損傷を受けるとp53が増加し、細胞周期をG1期に止めDNAの修復を行わせるが、修復が不可能な場合その細胞にアポトーシスを誘導する。p53と特異的に結合するユビキチンリガーゼであるMDM2 (Murine double-minute 2) は、蛋白質分解誘導因子であるユビキチンをp53に結合させp53は蛋白質分解複合体であるプロテアソームに運ばれ分解される。あるいは核内でp53と結合してp53の阻害因子として細胞を癌化の方向へ導く。

一方、発癌に関し遺伝子多型の解析が重要視されている。遺伝子多型とはある生物種集団のゲノム塩基配列中に一塩基が変異した多様性が見られ、その変異が集団内で1%以上の頻度で見られる時、一塩基多型 (SNP : Single Nucleotide Polymorphism) と呼ぶ。この突然変異を解析することで病変における遺伝子変異、発現異常を解明し、病気の罹りやすさの原因を特定することができる。

最近の研究から、MDM2 遺伝子の第1イントロンプロモーター領域に SNP が比較的高い頻度で存在することが判明している。本研究では培養細胞を用いp53 network の germ line mutation と様々な悪性腫瘍発生との関連性について遺伝子解析を行った。p53ファミリーであるMDM2-SNP309の遺伝子変異について、ヒト扁平上皮癌から得られた培養細胞からDNAを抽出、セルラインからアレル解析を行った。結果として多くの癌培養細胞から変異アレルが認められ、扁平上皮癌にアレル変異が高頻度にみられることがわかった。

本研究の成果としてMDM2-SNP309のアレル変異がp53の働きを何らかの形で阻害し、細胞を癌化していくことが考えられた。今回のデータはさらに多くの材料に応用することで、遺伝子診断やテーラーメイド医療の推進に役立てることが可能と思われる。