

— 話 題 —

甲状腺乳頭癌における遺伝子異常について

老人病研究所疫学部門 中田 朋子

わが国においては、甲状腺癌のうち約 80% という高い頻度で乳頭癌が検出される。癌細胞では様々な遺伝子が染色体の転座などによって融合していることが知られている。例えば白血病では癌遺伝子の 5' 側に他の遺伝子が融合することによって癌遺伝子が活性化されることが癌化の原因であると考えられている。甲状腺乳頭癌でもレセプタータイプのチロシンキナーゼをコードする *trkA*、あるいは *c-ret* 遺伝子の 5' 側に他の遺伝子が染色体の逆位や転座によって融合した融合遺伝子ができることが癌の原因として示唆されている¹。ここではこれらの融合遺伝子について紹介する。

1. *trkA* 遺伝子の異常

trkA タンパクは nerve growth factor (NGF) のレセプター²で神経系の細胞の分化・増殖に働いていることが知られている。甲状腺乳頭癌では *trkA* の 3 末端側にあるチロシンキナーゼをコードする領域の 5 末端側に tropomyosin をコードする遺伝子 *TPM*³ や核膜腔複合体に存在するタンパクをコードする *TPR*⁴、*TFG* と呼ばれる機能の不明な遺伝子が融合していることが報告されている。しかし、わが国においては *trkA* 遺伝子の異常は低い頻度でしか見つかっていない。

2. *c-ret* 遺伝子の異常

c-ret タンパクに結合する因子は glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) family と呼ばれる神経系の細胞の分化・増殖に重要な神経栄養因子で、現在までに 4 種類存在することが報告されている³。*c-ret* は腸管神経系や腎臓の器官形成に重要な役割をはたしていることがノックアウトマウスなどの解析から示唆されている。また、この遺伝子は甲状腺の C 細胞でも発現しており、多くの甲状腺髄様癌ではこの遺伝子に点突然変異があることが報告されている。甲状腺乳頭癌では *c-ret* の 3 末端側にあるチロシンキナーゼをコードする領域の 5 末端側に *H4*、*RIα*、*ELE 1* という遺伝子が融合していることが報告されている。*RIα* は cAMP-dependent protein kinase A の調節サブユニット⁷で、*ELE 1* は最近アンドロゲンレセプターのコアクチベーターであることが示唆された。*H4* の機能については不明である。過去にはこれらの融合遺伝子が検出される頻度は、わが国において低いと報告されていたが、最近、諸外国と同様な頻度で検出されることが明らかとなった⁴。また、我々は 5' RACE 法を用いて *c-ret* と融合している新規遺伝子、*ELKS* の cDNA をクローニングすることに成功した⁵。この遺伝子の機能は未だ不明であるが、甲状腺で強く発現していることが明らかとなった。

3. ベラルーシにおける甲状腺乳頭癌の遺伝子異常

チェルノブイリ原発事故以来、高濃度の放射線に汚染

されたベラルーシの子供たちの間で甲状腺乳頭癌が多発している。これらの子供たちの間では *c-ret* の異常が高い頻度で検出され、とくに *ELE 1* との融合が多いと報告されている。また、他の地域では検出されていないいくつかの遺伝子が *c-ret* の 5' 側に融合していることが最近になって報告された。それらはゴルジ内在性膜タンパク質をコードする *RFG 5*、transcription coactivator *HTIF1* とその関連遺伝子 *RFG 7*¹² である。これらの融合遺伝子が強い放射能にさらされたベラルーシの人達に、特異的に検出されるものなのか、他の地域でも検出されるものなのかは今後の研究による。

4. 融合遺伝子に共通な性質と癌化の機構

このように様々な機能をもったタンパクをコードする遺伝子が甲状腺乳頭癌では *trkA* と *c-ret* のチロシンキナーゼをコードする領域の 5 末端側に融合しているが、これらの遺伝子には実は共通の性質がある。それはこれらの遺伝子が多くの組織で広範囲に発現していることと、コードしているタンパクが重合体を作ることである。レセプタータイプのチロシンキナーゼは普通、単体で存在しているが、何らかの刺激により結合因子が結合すると二量体になり、チロシンキナーゼの自己リン酸化と活性化が起こる。しかし、融合遺伝子ではチロシンキナーゼの N 末端側に重合体を形成するタンパクが融合しているため、恒常的に重合体が形成され、キナーゼが活性化していると考えられる。従って、広範囲に発現する他の遺伝子と融合することにより、本来、甲状腺乳頭癌の由来する濾胞上皮細胞では発現していない *trkA* や *c-ret* が濾胞上皮細胞で発現するようになり、かつ恒常的にチロシンキナーゼが活性化することにより、細胞が癌化すると考えられる。しかし、なぜ *trkA* と *c-ret* だけが甲状腺乳頭癌で他の遺伝子と融合すると細胞が癌化するのか、またなぜ甲状腺乳頭癌では高頻度にこれらの融合遺伝子が検出されているのに、他の癌ではほとんどこれらの融合遺伝子が検出されないのかなど、まだまだ不明な点が多く残されており、今後の研究の発展が望まれる。

文 献

1. Jhian SM, Mazzaferri EL: J Lab Clin Med 1994; 123: 331—337.
2. Klein R, Jing SQ, Nanduri V, O'Rourke E, Barbacid M: Cell 1991; 65: 189—197.
3. Jing S, Wen D, Yu Y, Holst PL, Luo Y, Fang M, Tamir R, Antonio L, Hu Z, Cupples R, Louis JC, Hu S, Altrock BW, Fox GM: Cell 1996; 85: 1113—1124.
4. Kitamura Y, Minobe K, Nakata T, Shimizu K, Tanaka S, Fujimori M, Yokoyama S, Ito K, Onda M, Emi M: J Hum Genet 1999; 44: 96—102.
5. Nakata T, Kitamura Y, Shimizu K, Tanaka S, Fujimori M, Yokoyama S, Ito K, Emi M: Genes Chromosome Cancer 1999; 25: 97—103.

(受付: 1999年9月24日)

(受理: 1999年10月4日)