

論文の内容の要旨

論文題目 r 選択と K 選択による癌細胞の変化

指導教官 浅野 茂隆 教授

東京大学大学院医学系研究科

平成9年4月入学

医学博士過程 内科学専攻

氏名 千勝 紀生

分子腫瘍学では、遺伝子の変異が段階的に蓄積して癌化していくという多段階発癌仮説が現在広く受け入れられている。そして次々とおこる遺伝子の蓄積を説明する概念として「遺伝子不安定性」という概念が確立している。遺伝子レベルの変異に加えて、異数体や多倍体は癌の特徴であり、これらは全て遺伝子不安定性の証左であると考えられている。特に癌抑制遺伝子 p53 は、遺伝子不安定性において中心的役割を果たす遺伝子の一つと考えられ、研究が進められてきた。一方、古くから多段階発癌仮説は一種の進化であるとも捉えられてきた。進化の原動力が自然選択であることは進化生物学においては定説である。だが、分子腫瘍学者たちは、「クローン選択」および「クローン進化」という概念は認めつつも、遺伝子変異や遺伝子不安定性の方を重視してきた。

今回、われわれは、c-myc と EJ-ras をラット胎児線維芽細胞に遺伝子導入して得られる多段階発癌モデルに、進化生物学で検討されてきた自然選択として r 選択と K 選択を適用した。 r 選択とは細胞が指数関数的に増殖する条件で働

く選択であり、*K* 選択は細胞密度が高い培養条件で働く選択である。2倍体であることを確認した細胞で *K* 選択を施行すると4倍体の出現が見られ、*r* 選択では4倍体は出現しなかった。*r* 選択では p53 の変異 (Loss of heterozygosity, LOH) が効率よく出現した。また、*K* 選択後の培養を *r* 選択にすると4倍体は消失した。さらに、長期の *r* 選択を経るとその後の *K* 選択で倍数移行が生じにくくなることも観察された。

r 選択は増殖の速いものが選択に勝利するため、増殖の速い p53LOH が効率よく選択される一方、増殖の遅い4倍体は選択されない。*K* 選択で4倍体を選択される理由は明らかにできなかったが、進化生物学で *K* 選択は、大型な生物に有利だという観察や、原生動物において DNA 含量が多いものが有利であるといった説と呼応していると考えられた。従来の説と異なり我々の系では、p53 の異常と多倍体化を分離することができた。このことは、従来の研究において自然選択の要素が厳密に考察されていなかった可能性を指摘している。また、長期の *r* 選択後倍数移行が生じにくくなるという観察から、多倍体は必ずしも遺伝子不安定性による、すなわち、制御の破綻によってのみ生じるものではないことも示唆された。言い換えると多倍体は遺伝子不安定性の証左ではなく、*K* 選択下にあることの証左である。

本研究は、同一の細胞が培養条件の変化のみによって異なった形質に誘導できること、また、遺伝子不安定性に直結していると考えられている p53 変異の出現も自然選択の違いによって誘導できることを示した。これらのことは、自然選択の重要性を直接的に示したものである一方、現在までの多段階発癌仮説に対する研究において遺伝子不安定性が偏重されてきた可能性をも指摘している。