



Title	がん抑制遺伝子変異による組織特異的発がん機構の解明
Author(s)	中山, 啓子
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 44-45
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23533">https://hdl.handle.net/11094/23533</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## がん抑制遺伝子変異による組織特異的発がん機構の解明

中山 啓子\*

遺伝性網膜芽細胞腫の患者に Rb 遺伝子の変異が発見されたことからがん抑制遺伝子の研究が開始されました。正常な私たちの遺伝子の中には、発がんを抑制している遺伝子が存在し、がんの発症にはその遺伝子に傷が付くことが引き金であると考えられるようになったのです。そして今までに多くのがん抑制遺伝子が発見されてきましたが、それは大きく二つのアプローチからなされています。一つは多くの患者さんからの検体、細胞を調べることによって異常が認められる遺伝子を検索・同定する方法、もう一つは、遺伝子操作マウスを作製し、がんの発生頻度を調べるという方法です。私は主に後者の方法を用いて、いくつかの遺伝子が生体内でどのような機能を持っているのか、特に、がん抑制遺伝子として機能しているのかを研究しています。

特に最近注目しているのは、ユビキチン化を

誘導するタンパク質であるユビキチンリガーゼです。ユビキチン化は、ある特定のタンパク質を分解する最初の反応過程です。例えば細胞の増殖を誘導するタンパク質は、特定の時期に分解されないと、細胞の増殖が無限に続いてしまいます。そのタンパク質の分解がユビキチン化によって誘導されることで増殖は停止します。逆にこのユビキチン化機構に破綻がおけると分解されずに増殖が継続する、すなわちがん化した状態となる訳です。

Fbw7 は、細胞増殖を引き起こす分子群、サイクリン E, c-Myc, Notchなどをユビキチン化するユビキチンリガーゼです。すでに私たちはこの Fbw7 を欠損させたマウスを作製しましたが、このマウスは Notch の異常な蓄積が原因で胎生期に死亡してしまいました。そこで、さらに組織特異的に Fbw7 を欠損したマウスの作製を行い、発がんへの寄与を検討しました。

Fbw7 を T リンパ球のみで欠失させたマウスは、T リンパ球の分化の場である胸腺で過剰に増殖し、約半数のマウスでリンパ腫の発症が確認されました。この時、T リンパ球には過剰に c-Myc と Notch が蓄積していたので、Fbw7 欠失 T リンパ球ではこれらのタンパク質のユビキチン化によるタンパク分解が障害されている、すなわち Fbw7 は T リンパ球の分化段階で c-Myc と Notch の分解を制御し、正常な分化を促していることが判明しました。また、このような分解の破綻が発がんを引き起こすことも示すことができました。

一方、胎児から調整した胎仔線維芽細胞で Fbw7 を欠失させたところ、予想に反して、細胞の増殖が全く見られませんでした。細胞の状態を詳細に調べたところ、細胞増殖が停止していると同時に、アポトーシスという細胞死へ至る細胞も増加していることがわかりました。このとき、タンパク質の発現量を調べてみますと特異的に Notch だけが増加し、Fbw7 によって分解されると考えられてきたサイクリン E や c-Myc の蓄積は認められませんでした。また、Notch のシグナルを伝える際に協調的に働く RBP-j 遺伝子を Fbw7 とともに欠失させた胎仔線維芽細胞では、細胞増殖停止や細胞死の増加がキャンセルされました。このことは、やはり過剰な Notch の蓄積によって、異常な Notch シグナルが産生されることが胎仔線維芽細胞の異常をもたらしていることを示しています。

同じように表皮角化細胞で Fbw7 を欠失させたところ、過剰な増殖と分化の促進が観察されました。このときは、Notch だけでなく c-Myc の過剰な蓄積も見られました。現在、このような細胞を免疫系が欠失しているマウスへ移植し、腫瘍形成能に影響があるかどうか観察を

行っています。

以上、T リンパ球、胎仔線維芽細胞、表皮角化細胞という異なる細胞系譜において Fbw7 を欠失させたときに認められる細胞生物学的な変化と、生化学的な影響について述べてきました。試験管内の実験で Fbw7 はサイクリン E、c-Myc、Notch をはじめいくつかのタンパク質と結合し、ユビキチン化を誘導すると報告されてきました。しかし、私たちの作製したマウスモデルの結果からは、少なくとも生理的な環境では Notch の分解は Fbw7 に依存しているけれども、サイクリン E などは他の分解系が存在することが強く示唆されました。また、c-Myc は、Notch によって転写が誘導されることが知られています。実際、c-Myc のプロモーターを用いた解析では、表皮角化細胞では Notch によって転写が促進するものの胎仔線維芽細胞ではそのような効果は認められませんでした。これは、表皮角化細胞では過剰な Notch の蓄積によって c-Myc の転写が促進し、生成された c-Myc タンパク質は分解障害によって過剰な蓄積が進むけれども、胎仔線維芽細胞ではこのような正のフィードバック機構は存在しないと考えられました。このように細胞系譜によってタンパク質の機能は異なって発現されるので、今後、がん抑制遺伝子の機能解析を進めるにあたって、タンパク質が機能する場の理解が必要であると考えられました。

最後になりましたが、大阪癌研究会より平成 18 年度一般学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝致します。貴財団のさらなる発展を心よりお祈り申し上げます。

---

\* 東北大学大学院医学系研究科  
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者