

Title	Aktを標的とする新規癌抑制遺伝子候補PBP-Xの単離とその異常による発癌解析
Author(s)	佐々木, 雅人
Citation	癌と人. 36 P.44-P.45
Issue Date	2009-05-11
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23538
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Akt を標的とする新規癌抑制遺伝子候補 PBP-X の単離と その異常による発癌解析

佐々木雅人*

これまで私の興味は細胞内シグナルが多彩な細胞応答にどのように関与しているのか、また細胞内シグナルの破たんが癌をはじめとする、種々の疾患の発症にどのように関与していくのかに非常に興味がありました。

さて、ここでまず細胞内シグナルの1つの重要な経路である PTEN/PI3 キナーゼ/Akt シグナル経路について、ご紹介させていただきますと、種々の細胞成長因子や、インスリンなどのホルモン、また抗原刺激は PI3 キナーゼを活性化します。活性化された PI3 キナーゼは細胞膜上のイノシトールリン脂質 (PIP3) を過剰に産生し、また PIP3 は Akt などを活性化することにより、細胞増殖亢進、細胞死抵抗性、代謝

調節に働きます。

PTEN は PIP3 を主な標的とする脂質ホスファターゼであり、PIP3 を分解することによりこの PI3 キナーゼシグナルを負に制御する遺伝子です。PTEN はまた癌抑制遺伝子としても働き、悪性腫瘍において高頻度にその DNA 異常を認めます。また PTEN の蛋白質発現異常 (低下～消失) に至ってはさらに頻度が高く、その異常は全悪性腫瘍の約半数に及ぶことから、PTEN は p53 に並ぶ癌抑制遺伝子の代表格とされるようになってきました。このようなことから、世界中の多くの製薬業者は PTEN や PI3 キナーゼ、またその下流の Akt など、PTEN/PI3 キナーゼ/Akt シグナル経路にある

種々の分子を標的とした薬剤の開発に凌ぎを削っています。また PTEN は様々ながんの発症だけでなく、自己免疫病、脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎、心不全、血糖異常、血管形成など、がん以外の重要な疾患や病態の発症にも広く関与することを我々の研究室では明らかにしてきました。

このようなことから癌抑制遺伝子 PTEN の制御機構の解明が今後の研究において重要であることは容易にわかりますが、PTEN を制御する分子が未だほとんど不明でありました。

我々は酵母ツーハイブリッド法を用いて PTEN と結合する分子 (PBP-X と仮に命名) を、約 100 万個の脳に発現する遺伝子群をスクリーニングすることによって見出しました。PBP-X は PTEN と結合して、PTEN の脂質ホスファターゼ酵素活性を上昇させることによって Akt を抑制します。さらに PBP-X は転写因子としても働き、過剰発現させると PI3K 触媒サブユニット (p110beta) や PDGF 受容体の転写を著しく抑制することから、これらの作用があわさって Akt の活性化を強く抑制することを見出しました。次に PBP-X の生理的な機能を明

らかにするために、PBP-X の欠損マウスを作製しました。まだ準備実験ではありますが、このマウスには大腸腺腫が多い可能性があるという所見を得はじめております。

このように私は PTEN を活性化し、PI3 キナーゼ /Akt 経路を抑制する分子の研究を展開することができました。今後本研究知見はすべての実験が完了してから投稿する予定であります。本研究を進めることによって、がんの発症に重要な細胞内シグナル経路の制御機構の一端が明らかになり、また今後この PBP-X の作用を増強させるような薬剤を開発することは、がんの撲滅のみならず、自己免疫病、心不全などがん以外の疾患の撲滅にもつながるという期待をもって、日夜研究を続けております。

最後に、財団法人大阪癌研究会より研究助成をいただくことによりまして、このように研究を進展させることが可能となりました。ここに、心からの御礼を申し上げます。

*秋田大学医学部構造機能医学講座分子医科学分野
平成 19 年度一般学術研究助成金交付者