



Title	アポトーシス促進因子Bimの発現制御メカニズム解析
Author(s)	松井, 啓隆
Citation	癌と人. 2010, 37, p. 48-49
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23541
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

アポトーシス促進因子 Bim の発現制御メカニズム解析

松 井 啓 隆*

わたくしが所属する研究室は、白血病の発症メカニズム解析をメインテーマとし、おもにふたつの研究をすすめてきました。ひとつは、Bcl-2 関連タンパク質 Bim の発現制御メカニズムの研究、もうひとつは7番染色体欠損により発症する白血病および骨髄異形成症候群の原因遺伝子特定とその機能解析です。ここでは前者の研究成果と今後の課題について簡単に説明させていただきます。

Bcl-2 関連タンパク質は、細胞の生存やアポトーシス(プログラム細胞死)を制御する重要な因子で、細胞内のミトコンドリア膜上に存在しています。ミトコンドリア内にはチトクロム c と呼ばれる物質がおさめられていて、このチトクロム c がミトコンドリアから細胞質内へ放出されることがきっかけとなり、アポトーシスが誘導されます。アポトーシスは細胞の数を調節する大切な手段で、たとえば血液中の白血球(好中球)は産生されてから72時間程度でアポトーシスを起こして消滅する運命にあります。一方でサイトカインとよばれる因子の作用によりこれと同じだけの白血球が同時に産生されるため、健常状態では体内の白血球数はみかけ上ほぼ一定に保たれています。一見無駄なことをしているように思われますが、いざ体内に細菌などの外敵が侵入し、白血球を増やすことでこれに対処しなくてはならないとき、そこからいちいち白血球をつくっていたのではとても間に合いません。そこで、普段は過剰生産・過剰廃棄の状態にしておき、必要に応じてアポトーシスを抑制することで即座に白血球数を増やすことができるようなシステムになっているわけです。このアポトーシス、ひいてはミトコンドリアからのチトクロム c 放出を制御しているのが Bcl-2 関連タンパク質であり、チトクロ

ム c 放出を抑制するタンパク質と、これに拮抗しチトクロム c 放出を促進するタンパク質の2グループに分けられます。このなかでわたくしたちが最も興味を持った Bcl-2 関連タンパク質が、アポトーシス促進因子に分類される Bim です。前述の通り、白血球はサイトカインの作用により生存・増殖が促進され、サイトカインの刺激がなくなると速やかにアポトーシスを起こしますが、この際細胞内では Bim タンパク質の発現が強く誘導されます。Bcl-2 関連タンパク質には多くの種類がありますが、白血球の場合 Bim の発現が誘導されることと、アポトーシス抑制因子の Bcl-xL 発現が低下することがアポトーシス誘導に重要であるということがわたくしたちの研究により明らかとなりました。白血病細胞は無限に増殖する能力を獲得し、また同時に、本来起こるべきアポトーシスが正しく遂行されない細胞と考えられますので、わたくしたちは白血病細胞において Bim の発現制御が正しく行われていないのではないかと考えました。実際、慢性骨髄性白血病(CML)細胞では原因因子 Bcr-Abl により Bim の発現が抑制されていること、また CML 治療薬イマチニブの添加により Bim が発現誘導されてアポトーシスを起こすことが確認されました。

続いてわたくしたちは、正常白血球ではどのようなメカニズムで Bim の発現がコントロールされているのか解明を目指すことにしました。白血病細胞での Bim 発現異常を理解するためには、まず正常な発現調節メカニズムを明らかにする必要がありますと考えたのです。細胞内であるタンパク質を機能させるために、細胞はいくつもの手段をとります。もっともストレートな方法は、DNA 情報をよみとってメッセンジャー RNA(mRNA)に変換させ(転写)、この

mRNA を鋳型にタンパク質を合成するという方法です。このほかに、あらかじめタンパク質を合成しておくものの、リン酸化などのタンパク質修飾がなされるまではタンパク質を不活性な状態に保っておくような方法、あるいはタンパク質の分解速度を調節することでタンパク質の発現量を制御するような方法などがあり、タンパク質の種類ごと、もしくは細胞の種類やタンパク質合成刺激の違いによりそれぞれ調節方法は異なります。わたしたちがBim発現解析のモデルとして用いた白血球細胞株(マウスBaf-3細胞)はサイトカインIL-3に依存する細胞で、IL-3存在下では著しい増殖活性を示しますが、IL-3を培養液から除去すると速やかにアポトーシスを起こします。この際BimはmRNAレベルで発現が誘導されることから、当初わたしたちはBimが転写制御を受ける、すなわちIL-3除去が引き金となってBim mRNAが合成され、ここからBimタンパク質が作られることによってアポトーシスが起きると考えました。しかしながら各種の実験を行った結果、この仮説が否定的であることがわかりました。Baf-3細胞は、IL-3存在下でもIL-3除去時と同程度にBim mRNAを積極的に合成していることが判明したのです。このことから、Bim mRNAの発現を抑制する場面では、細胞はBim mRNAを合成すると同時に速やかに分

解する、逆にBim mRNAを多量に発現させるときにはBim mRNAの分解を抑える、すなわちBim mRNAの安定性が制御されるのではないかと考えられました。このことを証明するために、IL-3存在下で培養したBaf-3細胞の細胞抽出液内では、IL-3非存在下の細胞抽出液中よりもBim mRNAが速く分解されることを示しました。またmRNAの分解は、mRNAに結合しその安定性を変化させるタンパク質によって調節されますが、わたしたちはBim mRNAにHsc70というタンパク質を中心としたタンパク質複合体が結合し、これを安定化するというところを見出しました。今後、Hsc70タンパク質複合体がいかにしてBim mRNAを特異的に安定化するのか、Hsc70複合体構成要素を解析することによって明らかにしていきたいと考えています。また、わたしたちが行っている白血病発症メカニズムの解析が、将来の治療に結びつくことを願っています。

最後となりましたが、大阪癌研究会より学術研究助成金を賜りましたことを深く感謝いたしますとともに、貴財団のより一層の御発展をお祈り申し上げます。

*広島大学 原爆放射線医科学研究所
平成20年度一般学術研究助成金交付者