



Title	多発性骨髄腫の癌遺伝子Mafの活性制御機構
Author(s)	片岡, 浩介
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 43-44
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23543
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

多発性骨髄腫の癌遺伝子 Maf の活性制御機構

片岡浩介*

本研究の対象である Maf は、1989 年に東大医科学研究所・癌ウイルス研究部長の河井貞明博士の研究グループによって、ニワトリに肉腫を起こすとして発見された癌遺伝子です。その発見直後の時期に、私は大学院の学生として河井博士の研究グループに参加させていただき、実験の手ほどきを受けながら Maf の機能の研究を始めました。Maf (c-Maf) が他の遺伝子群の発現のスイッチとしてはたらく転写因子であることをあきらかにし、MafA, MafB などの類縁の遺伝子が存在することも発見しました。残念ながら、河井博士は、Maf 研究の発展はこれから、という時期に志半ばにして癌で倒れ、帰らぬ人となってしまわれました。その後、Maf の転写因子としての機能に絞って研究を進めましたが、Maf がどのような機構で細胞を癌化させるのかは、なかなかはっきりとさせることはできませんでした。ニワトリはウイルスによる発癌実験系として優れていたため、当時は多くの癌研究者がニワトリを研究材料として用いていましたが、「ニワトリの癌の研究をして世の中の役に立つのだろうか、やはりヒトの癌研究をしなければ意味がないのではないか」という焦りと、「いや、きちんとした実験系で基礎を築くことがきっと大切に違いない」という自問自答を繰り返しながらの日々を過ごしていました。

そんな中、1998 年に c-Maf 遺伝子の異常がヒトの多発性骨髄腫の原因のひとつであることがアメリカの研究グループから報告され、ヒト癌の研究との確実なつながりができました。多発性骨髄腫は、40 歳以上の働き盛りの成人に多い難知性の白血病の一種です。その発症にはさまざまな遺伝子変異の蓄積が複雑に関係しており、その原因解明への道のりはたいへん困

難なものでしたが、多くの臨床家・研究者の努力により、現在ではその大筋がわかってきました。しかし、原因がわかったからといって、すぐに治療法が見つかるというわけではありません。Maf タンパク質が細胞の中でどのようにふるまい、どのような調節を受けているのかをあきらかにした上で初めてこれをコントロールする方法を考案できるわけです。そのためには、ニワトリでの研究を含めて、これまでの成果がきつと基盤になるはずだと考えました。

しかし、研究は思わぬ方向へ転がり始めました。2002 年に、Maf ファミリーのひとつである MafA が、膵臓の β 細胞で特異的に発現していることを発見した（発見してしまった?）のです。そこで、 β 細胞での MafA のはたらきを調べてみると、インスリンを β 細胞で産生するよう指令していることがわかりました。インスリンは血糖値を下げるために必須のホルモンで、糖尿病と深い関連があることは言うまでもありません。また、MafA の活性がグルコース（血糖値）に応じて制御されることがわかりました。その分子機構をさらに調べ、MafA がタンパク質リン酸化酵素 GSK3 によって複数のアミノ酸が連続的にリン酸化を受け、分解されるということを見いだしました。また β 細胞内で、一部分の MafA には、SUMO というタンパク質が共有結合しており、転写活性を抑える方向に制御されていることもわかりました。

これらの研究により、はからずも Maf タンパク質のふるまいと調節のしくみの一部をあきらかにすることができたわけです。つまり、 β 細胞の研究で得られた成果を、単なる寄り道として片付けてしまうのではなく、癌研究に還元することができるはずで、そこで、ニワトリ培養細胞の発癌実験系を用いて調べてみ

ると、SUMO の結合は Maf による発癌を抑制することがわかり、転写活性と発癌機能の関連をよりはっきりとさせることができました。一方、GSK3 によるリン酸化は、Maf による発癌にとって必須であることがあきらかになりました。つまり、Maf がリン酸化されないように工夫すれば、癌を抑えることができるかもしれないという可能性を示しています。しかし理屈からすると、リン酸化によって Maf タンパク質は分解されてしまうわけなので、この結果は予想とは全く逆で、意外なものでした。けれども、このような意外な事実こそ真実に至る大切なヒントが隠されているのではないのでしょうか。Maf のリン酸化は転写因子としての Maf の機能とはあまり関係がないこともわかってきました。転写因子としての側面からばかり Maf を研究しては、癌化のメカニズムは解明で

きないのかもしれませんが。現在、リン酸化された Maf を標的として分解へと促すユビキチン・リガーゼという酵素の一種を同定しました。ユビキチン・リガーゼは、細胞周期を正しくコントロールする上で重要な役割を担っていることがよく知られています。そこで、この酵素とリン酸化型 Maf との相互作用が発癌過程の重要なステップになっているのではないかという仮説の検証に向けてさらに努力しているところで

最後になりましたが、大阪癌研究会より一般学術研究助成金を賜り、研究遂行上大きなサポートを得ましたことを深く感謝いたします。

*奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス
研究科
平成 19 年度一般学術研究助成金交付者