

Title	酵母を使った癌の研究
Author(s)	高橋, 考太
Citation	癌と人. 31 P.38-P.39
Issue Date	2004-05-10
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23595">http://hdl.handle.net/11094/23595</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 酵母を使った癌の研究

高橋考太\*

私たちは分裂酵母という下等真核生物を材料に、癌の研究をしています。酵母に癌などあるまいとおっしゃられる方もおられると思います（もちろんその通りです）が、癌化・悪性化に関連する遺伝子のうち、細胞周期制御や染色体分配に関わる一群の遺伝子は、実は酵母からヒトまで広く進化的に保存されているのです。もちろん癌は多細胞生物体の複雑な細胞社会の中で増殖し広がってゆくわけですから、最終的な研究はヒトやマウスの哺乳類個体を用いて行わなければなりません。しかし進化的に保存された癌化・悪性化に関連する遺伝子の細胞機能を、分子遺伝学的解析を駆使できる酵母細胞を用いて研究することによって、ヒトの細胞を使っていてはなかなか知り得ない情報を引き出すことができ、その知識をヒトの癌化・悪性化の原因の解明に役立てることができるのです。またその知識を応用して、癌化・悪性化を阻止する方策を考案することも現実的なものになっ

てきています。

酵母の研究がどれほど癌の研究に役立ってきているのか、一つの例を挙げてみましょう。2001年度のノーベル生理学・医学賞はCancer and Cell Cycle（癌と細胞周期）の研究ということで、Lee Hartwell, Paul Nurse, Tim Huntの米英の3博士に与えられました。このうちHartwellとNurseの両博士は酵母を使った研究、Hunt博士はウニ卵などを使った研究で、細胞周期制御という細胞分裂の基本的性質を解明した功績と、それが癌研究に大きく貢献する道筋をつけたことが評価され、受賞を果たしました。癌細胞というのは無限に増殖するような性質を獲得した細胞で、言い換えると細胞周期の正常な制御が乱れてしまった細胞です。最初、3博士が酵母やウニの細胞をモデル系として、癌とは全く無関係の興味から始めた細胞分裂の研究は、ふたを開けてみれば癌の発生や悪性化過程の理解に不可欠の知識を提供していること

が、だんだんわかってきました。現在、癌化の2大経路と言われているp53経路とRB経路の分子機序は、いずれも細胞周期制御の基礎的知識なしには到底理解し得ない状況になっています。

結局のところ、癌細胞の暴走を食い止めるための最も直接的な方策は、癌細胞が獲得した旺盛な増殖能を逆に利用して、分裂している細胞を選択的に殺すことなのです。今、抗癌剤の開発で研究者が苦心している点の一つは、いかに副作用のない方法を編み出すか、つまり正常な細胞の分裂は阻害せずに、癌細胞のみを殺すような工夫をするかということです。そのためには、細胞分裂の基本的なルールをきちんと理解し、種々の腫瘍細胞ではそのどの段階が異常になっているのかを解き明かすことが必要なのです。

私たちの研究室では、異数体を高頻度で生み出す酵母変異体を多数分離しています。異数体というのは染色体の数が正常細胞とは異なる細胞で、異数化は癌細胞が悪性化するきっかけになると言われている現象です。私たちが*mis6*と名付けた分裂酵母の遺伝子を破壊すると、細胞分裂時に染色体の不均衡分配を起こし、異数体細胞を生成して致死となります。面白いことに、*mis6*遺伝子に点突然変異を持つ細胞は、強い抗癌作用を有するトリコスタチンA（ヒストン脱アセチル化酵素の阻害剤）に超感受性を示しました。正常細胞にはほとんど影響のない程度の低濃度のトリコスタチンAの添加により、*mis6*変異細胞は染色体の分配異常を頻出して死滅してしまいます。*mis6*遺伝子はヒトにもホモログを持つセントロメア蛋白質をコードしていますが、どのような分子機構で染色体の均等な分配に貢献している（異数体生成を阻止している）のか、その分子機構に抗癌剤であ

るトリコスタチンAがどのような影響を与えるのかは、全くわかっていませんでした。

今回、私たちは、*mis6*変異がもたらす染色体分配異常やトリコスタチンA超感受性を、多コピーの遺伝子導入により特異的に回復させることができる能力を持つパートナー遺伝子を探索し、*mix1*と名付けた進化的に保存された新規遺伝子を同定しました。さらに*Mis6*と*Mix1*は複合体を形成し、その複合体生成を阻止すると、*Mad2*と呼ばれるスピンドルチェックポイント蛋白質が局在異常を示すことを発見しました。スピンドルチェックポイントというのは、前出したLee Hartwell博士の発見を機に見出された、染色体の安定な分配を保障する細胞周期制御機構です。一群のスピンドルチェックポイント蛋白質は、細胞が分裂する際に、染色体が娘細胞に均等に分配される準備が整ったかどうかを監視し、細胞周期の進行と染色体分配のタイミングを上手く調節しています。今回の研究では、その監視役の分子*Mad2*が、*mis6*変異細胞では上手く染色体分配異常を発見できていないということがわかりました。*Mad2*は癌化過程に重要な役割を果たしていることが知られています。ヒトにまで保存された*Mis6-Mix1*セントロメア蛋白質複合体と*Mad2*チェックポイント機構の機能連関を分裂酵母を使って詳しく調べてゆくことで、今後、癌化・悪性化が分子レベルでどのように進行していくのかについての基本的な知識が得られるものと期待しています。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂きましたことを心より御礼申し上げます。

---

\*久留米大学・分子生命科学研究所  
細胞工学研究部門  
平成14年度一般学術研究助成金交付者