



Title	細胞周期の理解から発癌メカニズムを探る
Author(s)	吉田, 健一
Citation	癌と人. 2006, 33, p. 19-20
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23619
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

細胞周期の理解から発癌メカニズムを探る

吉 田 健 一*

細胞の営みを遺伝子ネットワークの織り成す産物と考えたとき、無秩序で無制限な細胞の増殖はまさに遺伝子ネットワークの破綻に他なりません。このような現象を細胞に引き起こす変化、即ち癌化とは、遺伝子ネットワークを動員する増殖シグナルの自己完結性あるいは抗増殖シグナルに対する非感受性と定義できます。さらなる癌の悪性化には、持続する血管新生や組織浸潤とその結果である転移が重要であることは言うまでもありません。

現在では、遺伝子ネットワーク内のハブに多くの癌遺伝子と癌抑制遺伝子が位置し、それらが通常は正常な細胞の増殖・分化といった運命決定に重要な役割を果たすことが知られています。何らかの遺伝的要因か、さらには環境変異原への曝露などによりハブにキズが蓄積することで、細胞の秩序だったネットワークの営みが崩壊するわけです。別の言い方をすれば、細胞の増殖エンジンに対するアクセルやブレーキが正常にコントロール出来なくなるわけです。

2001年度のノーベル医学・生理学賞は、細胞周期の基礎的メカニズム解明に対してでした。細胞周期とは、一個の細胞でDNAを複製し、核と細胞質の分裂を経て二個の細胞になるサイクルであり、このアクセルがサイクリン/サイクリン依存性キナーゼ(CDK)複合体であり、ブレーキがCDKインヒビターと呼ばれる遺伝子群です。従って、ブレーキ役であるCDKインヒビターにキズがついてその機能が喪失すれば、アクセル役であるサイクリン/サイクリン依存性キナーゼ(CDK)複合体が常に細胞増殖のサイクルを回し続けるわけです。

実際、細胞周期エンジンのブレーキに関しては、癌抑制遺伝子p53とpRbはほとんどすべての癌で何らかの異常を示すことが知られています。さらにp53やpRbと共にハブを形成する、サイクリン

E/CDK2インヒビターであるp21Waf1/Cip1やそのファミリー遺伝子p27Kip1、サイクリンD/CDK4, 6インヒビターであるp16INK4aやp19ARFなど、それらの多くで発現制御あるいは遺伝子そのものの異常が何らかの形で細胞の異常増殖に関与していることが報告されています。

私たちは、DNAの複製を準備する期間に注目してきました。この時期は細胞周期の一回のサイクル内で一回限りの複製開始を許諾する重要な期間です。これまでの研究から、転写因子E2Fファミリーのコントロールを受け、このような時期に機能する遺伝子としてGemininやCdt1, MCM10, TopBP1などを見出し、それらと癌化との関連性について研究を進展させて来ました(Oncogene 23, 58-70, 2004; Oncogene 23, 3802-3812, 2004; Oncogene 23, 6250-6260, 2004)。転写因子E2Fファミリーの内、E2F1~4は普段、癌抑制遺伝子pRbと結合することで不活化されています。しかし、一端サイクリン/CDK複合体によりpRbがリン酸化されると結合を脱し、転写因子として機能を開始します。GemininやCdt1などは発現後、染色体に散在する複製の開始点に秩序正しく結合あるいは接近し、DNA複製開始のシグナルとなる。この様な制御が破綻すれば異常なDNA複製が惹起され、ゲノムは安定性を失うと共に細胞はアポトーシスあるいは癌化へと至るわけです。

さらに重要なハブの発見を目指して、私たちは遺伝子ネットワークの全貌を一網打尽に見渡すことが可能な技術であるDNAマイクロアレイにより、新たな細胞周期関連遺伝子の発見に至りました。このうち、MCM8遺伝子が新しい転写因子E2Fファミリーの標的遺伝子であり、DNA複製の開始に関与する重要な遺伝子である可能性を見出しました(Gene, in press)。他にも多くの遺伝子群の機能解析を続行することで、細胞周期

のさらなる精緻な分子機構解明とそれに伴う癌発生メカニズム解明に向けて貢献したいと考えております。最後に、私たちの取り組みを理解し研究の援助を頂いた、財団法人大阪癌研究会よ

りの平成 16 年度一般学術研究助成に、心よりの御礼を申し上げます。

* 明治大学農学部生命学科分子発生学研究室
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者