

Title	裏から攻める
Author(s)	難波, 大輔
Citation	癌と人. 33 P.24-P.25
Issue Date	2006-05-10
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23621">http://hdl.handle.net/11094/23621</a>
DOI	
rights	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

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

## 裏から攻める

難波大輔\*

我々の体を構成する細胞は多くの場合、普段活発に増殖しているというわけではありません。大人であれば、一部の細胞を除き、ほとんどが増殖せずにいると考えられています。しかしながら細胞がなんらかの情報を受け取ると、分裂・増殖を始めます。この情報の一つとして我々が研究している細胞増殖因子があります。細胞増殖因子（以下、増殖因子）は細胞が産生するタンパク質の一種であり、これまで非常に多くの種類のものが発見されています。これら増殖因子は細胞から放出されたのちに、自身や近傍の細胞の表面にある受容体と結合します。その結合によって細胞内に変化が起き、最終的にDNAのある核にその情報が伝わり、細胞の増殖が始まります。すなわち、増殖因子と受容体の結合が一つの引き金になって細胞増殖が起こるのです。そして、このシステムのエラーが細胞の異常増殖が起こっている癌の形成・進行に深く関与しています。

これまでに多くの研究者の努力によって、増殖因子とその受容体、そして細胞内での情報伝達過程の仕組みが明らかにされてきました。またそれらの働きを阻害する薬剤も多数開発され、一部はすでに抗がん剤として使用されていますが、まだその効果にも限界があります。一つの要因としては、癌の原因は多様であって、ある特定の増殖因子と受容体の働きをすべての癌で一律に抑制しても効果がないことが考えられます。これに対しては個々の癌の原因を調べ、またそれぞれの増殖因子と受容体の阻害剤を開発し、癌に合わせた抗がん剤投与が行われれば改善するでしょう。もう一つ考えられる要因として、まだ我々の知らない細胞増殖の制御機構が存在し、その異常が癌の形成・進行に関わっている可能性です。

ここで話を我々が実際に行っている研究に戻します。我々は増殖因子の一つである Heparin-binding EGF-like Growth Factor (HB-EGF) を中心

に研究しています。我々はこの HB-EGF の研究から、先ほどの後者の可能性、すなわち、まだ我々の知らない細胞増殖の制御機構が存在し、その異常が癌の形成・進行に関与している可能性を示す結果を得ました。HB-EGF は始めに細胞の膜を貫通した形で存在し、細胞外に増殖因子としての活性を持つ部分を向けています。この細胞外に露出した部分が、細胞に刺激が加わると、切断され、細胞外に放出されます。この放出された HB-EGF がその受容体 EGFR と結合し、細胞増殖を引き起こします。さて、我々はこの切断が終わった後の細胞膜に残った部分に注目しました。これまでこの部分の研究はほとんど行われておらず、我々はこれを HB-EGF-C と呼ぶことにしました。まず HB-EGF-C の挙動を解析し、細胞内に情報を伝える可能性があることを発見し、その後、この HB-EGF-C と結合するタンパク質 PLZF を同定しました。PLZF は細胞の増殖を抑える働きがあるのですが、さらなる解析から、HB-EGF-C が PLZF に結合することにより、その機能を阻害することを見出しました。したがって HB-EGF-C は細胞増殖抑制の阻害、すなわち細胞増殖を促進する機能を持つこととなります。

細胞表面で切断された HB-EGF は受容体 EGFR に結合して、細胞増殖を促進する情報を細胞内に伝えます。さらにその切れ残りである HB-EGF-C も全く別の方法で細胞の増殖を促進します。HB-EGF と受容体 EGFR の情報伝達経路を“表”とするなら、我々の見出した HB-EGF と PLZF の情報伝達経路は“裏”と言えます。受容体 EGFR の機能を阻害する薬剤は抗がん剤として使用されていますが、効果の無い癌もあります。表がダメなら裏から攻める、という発想で我々はこの新たな情報伝達経路の詳細と、その阻害剤を開発することを現在研究の中心に置いています。

癌を含めた医学の基礎研究の現場は地味な作

業と試行錯誤の繰り返しであり、それは今回のように新たなことに挑戦するのを時として躊躇させることもあります。大阪癌研究会からの助成金はこのような我々にとって資金面だけではなく、その研究をさらに進めよ、という強い社会的メッ

セージとして精神的な支援となりました。この場をお借りしてお礼申し上げます。

---

\* 愛媛大学医学部分子細胞生命科学講座生化学・分子遺伝学分野

平成 16 年度一般学術研究助成金交付者