



Title	がんとアポトーシス研究
Author(s)	辻本, 賀英
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 25-26
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23627">https://hdl.handle.net/11094/23627</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# がんとアポトーシス研究

辻 本 賀 英\*

がん研究の歴史を眺めてみると、1990年前後に大きな概念の変革がありました。それまでは、がん研究の主流は「細胞が如何にして異常増殖するか」の解析でした。もちろん現在もその解析が、がん研究の主要な柱になっており、そのお陰で細胞増殖とその制御の分子メカニズムは随分と良く分かるようになりました。ところが、1980年代の終わりころに、我々が同定したBcl-2がん遺伝子（ヒトリンパ腫瘍に付隨した染色体転座により活性化されるがん遺伝子）が、細胞増殖には直接関与せず、アポトーシス（プログラム細胞死）抑制機能を発揮する遺伝子であることが明らかになり、がん発生における細胞死抑制の意味がクローズアップされるようになりました。この遺伝子をヒトリンパ腫にみられるような染色体転座型にして、マウスのリンパ細胞に発現させると見事にリンパ腫が発生します。その後、矢継ぎ早に、幾つかのがん遺伝子やがん抑制遺伝子にアポトーシス制御活性があることが明らかにされ、発がんにおいてアポトーシス抑制が重要であるという概念が確立されました。そして、アポトーシスの分子メカニズムは次々と明らかにされ、それに伴い、アポトーシス制御因子が、がん細胞において変異している例が多数報告されるようになりました。そこで、がん細胞において抑制されたアポトーシス機構を人為的に活性化してやればがんを治療できるという考えが生まれ、この方法は癌治療のための新たな救世主になる可能性を秘めていることから、アポトーシス分野の研究を推進する力の一つとなりました。アポトーシス研究者の数と発表論文数は1990年代に入り、指數関数的に増加し、アポトーシス研究の一部はがん治療を目指したトランスレーショナルリサーチに移行しつつあります。

アポトーシスの解析が活発に行われるようになった結果、ほぼすべての哺乳動物の細胞には共通のアポトーシス機構が備わっていることが明らかになりました。つまり、我々の体を形成しているほぼ全ての細胞がアポトーシスという自殺装置を抱えて生きていることになります。最終分化した後、新たな細胞が補われない組織の細胞、例えば神経細胞や骨格筋細胞などもアポトーシス機構を維持しており、その不要な細胞死の活性化により多くの変性疾患が発症することも知られています。我々の体を構成している多くの細胞は、細胞死がデフォルト設定であるという考え方もあり、これは生存因子や生存シグナルが供給されることによりのみ細胞は生存しうるということを意味します。

bcl-2遺伝子の解析などから、アポトーシスにおいてミトコンドリアが重要な機能をしていることが明らかになりました。すなわち、ミトコンドリアにアポトーシスを誘導する機能を持った複数の分子が格納されており、アポトーシス刺激に応じて、これらの分子が細胞質に放出されアポトーシスの実行装置（その主要なものはアポトーシスに特異的なたんぱく分解酵素群）にスイッチが入ります。アポトーシス抑制機能を持つBcl-2は、これら分子のミトコンドリアからの遊離を阻止することにより、つまり、ミトコンドリア膜の透過性を制御することによりアポトーシスを抑制しています。従って、このミトコンドリア膜の透過性を亢進するようなドラッグは抗癌剤として効を奏する可能性があります。アポトーシス研究が、がん治療に役立つ一つの理由がここにあります。つまり、ミトコンドリアへのアポトーシスシグナルの伝達機構、ミトコンドリア膜の透過性の制御機構の解

\* 大阪大学大学院医学系研究科 遺伝子学 教授

析から、がん治療に有用な標的分子が同定できると考えられます。

長らくがん治療に使用されてきた多くの抗がん剤を見てみると、実はがんにアポトーシスを誘導しているものが多く、知らず知らずのうちにアポトーシス機構を人為的に活性化していましたことになります。抗がん剤はがん細胞を殺すことを目印に開発されていますので、また先に書きましたように多くの細胞はアポトーシスをデフォルト設定として持っているので、当然と言えば当然のことなのですが。なかでも、DNA傷害を誘導するものが多く、通常休止期にある多くの正常細胞より、細胞増殖が亢進している癌細胞をより効率良く殺すという目的に叶っています。しかし、正常細胞にもDNA傷害を誘発するため、癌治療と同時に正常細胞の発癌操作をしていることになります。これは、がんの治療効果が高くなった今日に、より大きな問題として表面化してきました。アポトーシ

スの分子メカニズム研究は、ここでも役に立てる可能性があります。DNA傷害により誘発されるアポトーシスのシグナル伝達経路はかなりよく分かるようになってきており、DNA傷害を誘発する抗癌剤の代わりに、その下流で機能する分子を活性化する方策あるいはドラッグを開発すれば、前述しました制癌療法中に正常細胞の発癌操作をしなくて済みます。

今回、ここで書かせて頂きましたことは、アポトーシスの分子メカニズムの解明が近い将来癌治療に役立つ例のごく一部であります。今後、大いにがん治療の救世主としての役目を果たすものと期待しています。また、細胞死の分子メカニズムの理解は、種々の変性疾患の治療に対しても有用な治療ストラテジを提示しうるものであり、現在、非常に大きなフロントで研究が進んでいることを考えると、多くの現代病の治療、予防にその威力を發揮する時も間近という感があります。

## ■ 喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えづけています。これは戦後の喫煙の大流行（一九六〇年代の成人男子の喫煙者率は八〇%）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心になばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙者率は一九九二年で六〇%と、先進国のかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男性の喫煙者率はすでに三〇%を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるところです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は年々増えづけ、近年では胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになっています。一方米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のなばこ離れをすすめましたが、その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となつて表われています。

このことからも、肺ガン予防のために、喫煙者本人の自覚と並んで国レベルでのなばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、なばこの広告の禁止、なばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要なことがあります。