OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ストレスが癌を作る!?
Author(s)	水上, 洋一
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 36-37
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23631
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ストレスが癌を作る!?

水 上 洋 一*

私は最初，白血病の研究から始めました。その後，心筋虚血といった循環器の研究に移り，7年が立ちました。血液が途絶えるとか酸素の供給が低下するとかいった研究をしているうちにストレスの研究に入っていきました。

ストレスの研究をしていると，思わぬところでがんに結びついてしまい，驚かされることがあります。考えてみればストレスを受けると言うことは活性酸素の生成が絡んでいて，カルシウムの流入やら細胞内pHの変化がおこり細胞レベルでのストレスが発生しているからだと思います。細胞レベルでのストレスはガンの初期でも虚血性疾患でも共通しており，いわゆる3大成人病は発生の根本には共通していると言えるかもしれません。

現在，私が最も注目しているのは細胞の外側に出ている受容体と呼ばれる遺伝子です。この遺伝子は細胞の外で起こっている刺激に敏感に反応して刺激を細胞の中に伝えていきます。つまり，最初に外の変化を感じ取る遺伝子であり，ここを止めてしまえばストレスを感じなくなる可能性があるからです。この遺伝子をターゲットにしている理由は他にもあります。これから先，治療ということを考えた場合，細胞の外に出ているということは薬を作りやすいという最大のメリットがあります。薬を作る場合，いつも困るのが副作用です。本当によく効く薬でも副作用があれば使えません。もし，細胞の外側で効く薬であれば，比較的水溶性が高くてもいいのですが，細胞の中に薬を入れて効果を発揮させようと思えば，脂溶性を上げなくてはなりません。脂溶性を上げると必ず問題になるのが中枢への移行です。つまり，脳に薬が行きやすくなり，障害をおこしやすくなります。また，排泄させるためには肝臓で水溶性の物質に代謝されなければなりませんが，このとき肝障害を起こしやすくなります。このような理由から細胞内で効果を発揮するものより細胞の外側から効果を発揮するものは薬になりやすいのです。

実際に現在使われている薬の半分以上が受容体に対するものであります。ただし，研究の上での難しさはありません。つまり受容体を蛋白質で扱う場合，立体構造を保つことが非常に難しいのです。遺伝子の発現を見る上では，特に問題はありませんが，蛋白質で実験をしようと思えば極めて困難になります。そこをどうにかして克服できるかが鍵になります。

私は，まだ知られていない受容体遺伝子ばかりをターゲットにしてストレスとの関係を調べてきました。この遺伝子の中にはストレスに応答して急速に蛋白質を作り始めるものもあります。あるいは，蛋白合成が抑制されてしまうものもあります。この中でストレスによって誘導される受容体遺伝子のひとつにガン抑制遺伝子を誘導するものが見つかりました。

つまりこの受容体が活性化されるとがん抑制遺伝子がつくられ，ガンが抑制されるのです。とても奇妙ですが，事実であり，うまく行けばガン治療につながるのでないかととても期待しています。この受容体遺伝子だけを刺激してやればストレスを受けてがんになろうとしている細胞だけを殺すことができるからです。

ただ，なぜ，このような受容体ががん抑制遺伝子を活性化できるのかその理由がよくわかりませんでした。そこで，今回は，そのつながりを調べてみました。すると，ガン抑制遺伝子を分解する新しい蛋白質が仲介しているということがわかってきて，ますますこの遺伝子は本物ではないかということを実感しているところです。

ところがここまで順調きた研究も一つの壁にぶつかってしましました。それはこの受容体を発現させると細胞が死ぬという問題です。細胞が死んでしまうとその先の実験ができません。つまり，この受容体を活性化させる薬がつくれないということになるのです。今は，変異を起こしてこの受容体がでても細胞が死なないものを探したり，一部の蛋白質だけで実験できないかとかいろんなことを考えてはじたばたしている状況が続いています。これがよっぽどストレスになって自分の健康によくないのではないかと思うこともあります。何か社会に貢献したいという気持ちが貢献しなければいけないという脅迫観念に似たものになってきているのは事実です。ただ，この壁が高ければ高いほど，上りがいがあるし，そこには大きな成果が待っていると信じています。

製薬会社の方にこのような話をしても，もう少しうまくいったら研究費を出しますとか，上司がだめだといっているから共同研究はできませんとか情けない返事ばかりで本当に悲しくなります。営業利益を上げることも大切でしょうが，社会貢献とか芽が出始めている研究に協力すれば将来的には必ず大きな利益になるではないかと思います。研究の内容を評価することが大切であり，それができなければ製薬会社も大学も存在意義はないでしょう。

近い将来，がんに決定的な効果を発揮する物質を発見して，このような製薬会社を見返してやりたいものです。

---

*山口大学遺伝子実験施設
平成13年度一般学術研究助成金交付者