OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌抑制遺伝子PTENの生体における機能解析
Author(s)	鈴木, 聡
Citation	癌と人. 2003, 30, p. 37-38
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23645
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌抑制遺伝子PTENの生体における機能解析

鈴　木　　聡*

細胞は外からの刺激を受けると，細胞の情報を制御する場の核に，細胞増殖せよという指令が伝えられます。このシグナル伝達は，あたかもリレーのようで，リレー選手が次々とバトンを受け渡すのと同様，'キナーゼ'と呼ばれるリレー選手が，次々と'リン酸'のバトンを受け渡していき，最終地点の核に情報を伝えます。細胞にはこれらの'アクセル'にたいして，'ブレーキ'も同時に存在し，'キナーゼ'がリン酸をうけわたすのを邪魔する'ホスファターゼ'が存在します。これまでリレー選手である'キナーゼ'が，異常に活性化すると，たくさんのバトン'リン酸'をわたしすぎて，異常な増殖'発ガン'をひきおこすことがわかっていました。それ故に細胞のブレーキ機構である'ホスファターゼ'には発ガンを抑制するものがあるに違いないと考えられてきましたが，これまで'ホスファターゼ'活性をもつ癌抑制遺伝子は見つかっていませんでした。1997年，Parsonsらは，小児脳腫瘍に高頻度に変異がみられる10q23染色体座から癌抑制遺伝子PTENを発見し，構造解析からこの分子はホスファターゼであることがわかりました。実際前濱らによって，リン脂質であるPIP3（ホスホイノシチド-3,4,5-三リン酸）がその基質であることが明らかにされ，さらにPTENは脳腫瘍のみならず，広範な癌において変異のあることが報告されています。

細胞表面にある種々の細胞増殖因子受容体や，T細胞受容体，B細胞受容体などは細胞外からの刺激を感知してPI3K（ホスホイノシチド-3-キナーゼ）を活性化し，PI3Kは細胞増殖亢進，細胞死抵抗性，細胞遊走能亢進，細胞のサイズの増大に関与することがわかっていま

す。PTENは主にこのシグナルを負に制御するホスファターゼであることがわかりました。

わたしたちは，生体でPTEN遺伝子を特異的に破壊するシステム（遺伝子欠損マウス作成システム）によって，PTENの生体内における役割を解析をしております。

具体的には，1）PTENを全身で欠損させると，胎生早期に致死となることから，PTENは個体の発生に非常に重要な分子であることを示しました。2）またT細胞においてはT細胞特異的PTEN欠損マウスが自己免疫疾患やリンパ腫を呈することから，PTENは自己免疫病発症やリンパ腫発症の負の制御因子であることをあきらかにしました。3）さらにB細胞においては，脾臓の構築や免疫グロブリンのクラススイッチに重要である事，4）また皮膚上皮においては，毛嚢の形態形成のブレーキや，皮膚上皮の増殖及び角化の抑制，皮膚がん発症の抑制に重要な働きをしていることを見い出しました。さらに海外との共同研究によって，5）脳の神経細胞の細胞のサイズを調節していること，6）心筋においては，心筋の厚さや，心筋収縮力を制御していることも見い出してきました。また，PTENヘテロ欠損マウスや神経細胞特異的PTEN欠損マウスは，ヒトでPTEN変異によることがわかっている，Cowden病やLhermitte-Duclos病をマウスで再現できたことになります。

このように生体の様々な組織でPTENが生理的に何をしているのか，どの組織に発ガンがおこるのか，これらの分子メカニズムは何かを一つ一つ明らかにしていくことは，非常に重要であることはいうまでもなく，PTEN欠損マウスは疾患のモデルマウスとなり，今後これらの疾患に対する新薬開発にあたり，有用になるものと思われます。

今後もPTENの新たな機能を解析していくとともに，遺伝子変異マウスの作成技術を駆使して，複雑な発がんのメカニズムを解明し，医学の向上に貢献できれば幸せと考えております。

最後になりましたが，大阪癌研究会より一般学術研究助成をいただいたことが励みになって，研究がより進むことができました。ここに厚く御礼申し上げます。

＊秋田大学医学部生化学第二講座
平成13年度一般学術研究助成金交付者