OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	酵素活性制御と癌
Author(s)	宍戸, 知行
Citation	癌と人. 2004, 31, p. 37-38
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23668
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

酵素活性制御と癌

宍戸知行*

我々の細胞は多彩な酵素が細胞内の様々な場所で働くことで成り立っています。そのような正常な細胞から癌細胞が生まれてきますが，どのようなメカニズムで癌細胞がその最初のステップを踏み出すかについてはいろいろな見解があります。その一つの考え方としては，遺伝的な要素や外来的な因子や環境などが組み合わされて起こると考えられています。より具体的には，正常細胞のある種の酵素に異常が起きて，その酵素が基質を触媒する過程がおかしくなることが原因として考えられる癌もあります。しかし，我々の細胞は，特に正常な個体から調製された初代培養細胞などは単一の因子の変化で癌化するほどやわではありません。それは，酵素活性が他の蛋白でフィードバック制御されていたり，その制御機構が見かけよりも複雑で多段階に精密に制御されていることでバランスを取っていることもあるだろうと考えています。

歴史的に見ますと，癌研究は，正常細胞にある種の処理をすることで癌細胞にする因子を同定研究することで大きく進歩したと考えられます。ラウスはニワトリの正常繊維芽細胞を効率的に癌化する腫瘍ウイルスを発見し，その後多くの研究者の努力で，このインビトロ培養系を使うことで，細胞を癌化する癌遺伝子であるv-srcが同定されました。そして，v-src遺伝子の産物は，活性が著しく上昇しているタンパク質チロシンリン酸化酵素で，その活性が原因で細胞が癌化することが示されました。ヒトの癌を見ましても慢性骨髄性白血病はやはりチロシンリン酸化酵素であるAblというタンパク質のチロシンリン酸化酵素活性の異常により起こることが示されています。実際，この白血病の治療にはAblチロシンリン酸化酵素の活性を阻害するSTI571（グリベック）という治療薬が使われ，多くの患者に対して有効であり，基礎研究が臨床に応用されるよい例となっています。この白血病で原因となっているAblは染色体転座でもともと正常細胞にあるc-abl遺伝子が他の遺伝子と融合することで正常なc-Ablの制御が異常になることで癌の原因となると考えられています。

では，この正常なc-Ablはどのように制御されているのでしょうか？　このc-Ablは他のチロシンリン酸化酵素と違い，単独で細胞に過剰発現させても細胞内のチロシンリン酸化タンパク質の亢進が全く見られないという不思議な酵素で，その制御メカニズムは謎でした。遺伝学的に相互作用しc-Ablの基質となってもおかしくないタンパク質があったのですが，酵素とその基質候補の２つを細胞内で過剰に発現させてもほとんどリン酸化反応が起こらないのです。そこで，東京薬科大学の谷佳津子博士と共同でこの基質候補に結合するタンパク質を分子生物学的手法で解析したところ，c-Ablに結合することが知られている機能不明なタンパク質がとれました。もしやと思い，酵素と基質に加えて，酵素と基質の双方に結合するタンパク質の三者

を同時に発現させると基質が見事にリン酸化されました。解析を進めると，この新たなタンパク質は補酵素的に酵素と基質の双方に作用するアダプタータンパク質であることが明らかになりました。従って，c-Ablは酵素と基質の双方に作用するアダプタータンパク質を必要とする新たなメカニズムで触媒反応が制御されるということを明らかにできました。このメカニズムによりアダプタータンパク質に結合するタンパク質が新たなc-Ablの基質となる可能性があることから解析を進め，これまで知られていなかったタンパク質がc-Ablの基質となることが判明しました。これまでのような，Ablの酵素の活性自体の解析でなく，ターゲットである基質の解析から癌の研究と治療に貢献できれば幸いであると考えています。

また，研究者としてだけでなく弁理士という法律系の資格を取得し登録いたしました。私は，研究者が法律を知り，法律を使うことで生命科学の研究を進めることが重要だと考えています。生命科学と法律を融合する新分野を開拓してみたいと考えています。

最後に(財)大阪癌研究会より平成１４年度一般学術研究助成を頂きましたことを心から感謝いたします。

＊奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科細胞増殖学教室
平成14年度一般学術研究助成金交付者