

Title	p53による癌化の抑制について
Author(s)	田中, 信之
Citation	癌と人. 30 P.31-P.32
Issue Date	2003-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23691
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

p53による癌化の抑制について

田 中 信 之*

p53は多くの癌細胞で遺伝子の変異が見つかっている代表的な癌抑制遺伝子です。実際にp53遺伝子を欠損させたマウスは、発癌刺激を加えなくても高頻度に腫瘍が発生して死亡することから、癌を抑制する重要な遺伝子であることが実験的にも証明されています。その遺伝子産物であるp53タンパクは細胞内で速やかに分解されていますが、DNA損傷などのストレス刺激にともなってこの分解を受けなくなり、核内に蓄積して特定の遺伝子の発現を誘導する因子（転写活性化因子）として機能します。p53の生理作用としては、細胞の増殖を止める（細胞周期を停止させる）、細胞死（アポトーシス）を誘導する、DNAの修復を促す等が知られています。この事は、p53が放射線や食物に含まれる様々な発癌物質等によってDNAに損傷を受けた細胞に対して、DNAの複製や細胞分裂を止めて、その間にDNAを修復して遺伝子に変異が入るのを防ぐと共に、修復しきれない細胞をアポトーシスによって排除する働きをしているのではないかと考えられています。

DNAに損傷を加える刺激を与えたり遺伝子導入によってp53を強制的に発現させたりする

と、リンパ球などの血球系細胞はアポトーシスを起こしますが、線維芽細胞等の細胞は細胞周期が停止するだけで、特に細胞が死ぬことはありません。しかし、c-myc、活性化型rasを始めとする多くの癌遺伝子を単独で遺伝子導入した線維芽細胞は、同じDNA損傷やp53の強制発現によって速やかにアポトーシスを起こして排除されます。生体内の細胞は微量ながら常に（発癌を誘発する）様々な刺激に曝されており、DNAに変異が起こることがあります。たまたま運悪く原癌遺伝子に変異が起きて、細胞の増殖を誘導するような癌遺伝子に変化することもあります。このように癌遺伝子が活性化した細胞は、それ単独ではまだ癌細胞になることはありませんが、他の癌遺伝子がいくつか活性化することで癌細胞に変化していきます。（その確立が正常細胞に比べて高くなります）。このような癌細胞に変わりやすくなった細胞（癌遺伝子が活性化した細胞）をp53がアポトーシスによって排除することがわかってきたことから、p53によるアポトーシスの誘導は、p53の癌を抑制する機構の重要なものではないかと考えられるようになってきました。

さて、p53は転写活性化因子として機能するということから、p53の生理作用はp53によって発現誘導される遺伝子群から出来るタンパクの働きによって発揮されると考えられます。このことから、p53がどのようにして癌を抑制しているのかということをはっきりとさせる目的で、多くの研究者によってp53の標的となる遺伝子群の同定が行われてきました。我々が同定したp53の標的遺伝子Noxaは、アポトーシスの制御に中心的な働き（状況に応じて細胞内で生死を決定する働き）をしているBcl-2ファミリー分子のうち、BH-3 only 因子と呼ばれる分子集団に属するタンパクをコードしています。このBH3-only 因子は色々な刺激に反応して他のBcl-2ファミリー分子に働きかけてアポトーシスを誘導する分子です。我々の発見の後になって、p53の標的遺伝子である別のBH3-only 因子PUMAも同定されていますし、p53によるアポトーシス誘導はそのほとんどのものがBcl-2ファミリー分子による制御を介して行われていることが遺伝子欠損マウスの研究を通して明らかになってきました。

従って、「p53がいかんして癌を抑制しているのか」という問題のなかの重要な点である「癌遺伝子が活性化した細胞をいかんしてp53が認識して特異的に排除するか」ということを解明する為には、p53によるNoxaやPUMAの誘導とその下流で作用するBcl-2ファミリー分子に対

して、癌遺伝子の活性化した細胞で特異的に起こる何の現象が作用してアポトーシスの誘導に至るのかを明らかにすることが重要だと考えるようになりました。私は、2001年の夏に新しい研究室を立ち上げて、この問題に取り組んで来ました。実際には、p53による標的遺伝子群の幾つかの因子の発現誘導が癌遺伝子の活性化した細胞で変化して、それらの因子がBcl-2ファミリー分子に作用するのではないかと考えて研究を進めています。実際、マウスcDNAを用いたマイクロアレイ法で多くの新規p53標的遺伝子を同定し、癌遺伝子の活性化した細胞でp53による誘導が著明に変化する遺伝子もいくつか同定しており、現在それらの遺伝子産物の機能を解析しているところです。また、Bcl-2ファミリー分子の方からは、これらの分子にp53によって結合様式が変化するタンパクの同定を進めていて、幾つかのタンパクを精製しております。

この研究を更に進めて、p53による癌化の抑制機構を解明していき、その機構およびその制御に関わる分子を標的とした新たな癌の治療法の開発につなげたいと考えております。本研究を遂行するにあたり、大阪癌研究会より一般学術研究助成を頂き、心より御礼申し上げます。

* 日本医科大学老人病研究所免疫部門
平成13年度一般学術研究助成金交付者

