

Title	DNA切断センサーDNA-PKの性質と機能に関する研究 : その成果は癌診断・治療にいかにかせるか?
Author(s)	松本, 義久
Citation	癌と人. 33 P.31-P.32
Issue Date	2006-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23702
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

DNA 切断センサーDNA-PK の性質と機能に関する研究

—その成果は癌診断・治療にいかにかけるか?—

松本 義久*

今日の癌治療において、放射線療法は外科手術、化学療法と並んで、最もよく用いられる治療法の一つとなっています。この中で、放射線療法は、周辺組織の機能、形態を温存できることを大きな特長とし、治癒率に加え、QOL (生活の質) が求められるこれからの癌治療においてますます重要な位置を占めて行くことが予想されます。この期待に応えるように、放射線の物理的性質を利用し、病巣部に集中する (つまり、周辺の正常組織に放射線が当たらないようにする) 技術は目覚ましく進歩しています。更に、ヒトゲノムの全貌が明らかになった現在、分子生物学の成果の導入による更なる向上が期待されています。

私は理学部生物化学科を卒業して現在の研究室に来ました。修士論文研究のテーマとして自ら提案して以来、一貫して取り組んできたのが「DNA 依存性プロテインキナーゼ(DNA-PK)」の性質と機能に関する研究です。放射線は DNA にさまざまな傷害を与えますが、その中で最も深く生死に関わるのは DNA 二重鎖切断だと考えられています。この DNA-PK は DNA 二重鎖切断部位に結合して活性化し、多くのタンパク質をリン酸化する性質を持っています。つまり、DNA 二重鎖切断のセンサーとしての資質を備えているわけです。実際、この分子に異常がある細胞は放射線に対して高い感受性を示します。また、この分子を欠損するマウスでは免疫機能の著しい異常が見られます。これらのことから、DNA-PK は放射線照射あるいは免疫系組織での組換えの過程で生じた DNA 二重鎖切断の結合に重要な役割を担っていると信じられています。そこで、世界中の多くの研究室で、DNA-PK の阻害剤を見つけて癌細胞の放射線感受性を高められないか、とか、DNA-PK の量を調べて放射線の効き具合を予測できないか、などの研究が盛んに行われています。

大学院時代の私は、培養細胞からこの酵素を精製していろいろな性質を調べたり、抗体を作ったりしました。以来、その抗体は多くの臨床医の先生方によって、DNA-PK の量と癌の放射線治療効果、正常組織への副作用の出方との関係などの研究に用いられてきました。最近、私が最も力を入れて取り組んでいるのは、DNA-PK の真の基質 (リン酸化する分子) は何か、リン酸化に何の意味があるのか、という問題です。2000 年に、私は、DNA リガーゼ IV と一緒に切れた DNA を結合する分子 XRCC4 が放射線照射された細胞の中で DNA-PK によってリン酸化されることを示しました。その後の追究により、XRCC4 分子上で DNA-PK によってリン酸化される場所を突き止め、更に、リン酸化された XRCC4 だけに反応する特殊な抗体やリン酸化される場所だけを無くした XRCC4 分子を作製することにより、リン酸化が放射線照射あるいは増殖過程で生じた DNA 損傷の修復に重要な役割を担うことを示しました。

私が理学部出身者であることは上に触れましたが、何かの生命現象の分子機構が解かれることは、それ自身、面白く、素晴らしいことだと思います。しかし、そればかりではなく、医学応用に向けた新しい可能性が開けるのだということをごこの一連の研究を通じて実感しました。例えば、XRCC4 のリン酸化部位周辺に似た構造のペプチドを投与して、DNA 修復反応を妨げ、癌細胞の放射線感受性を上げられる可能性が考えられます。また、XRCC4 のリン酸化量を見ることによって、DNA-PK の量ではなく、活性を知ることができれば、より精度の高い放射線感受性予測が可能になると考えられます。このような応用可能性についても検討を進めているところです。

最近、札幌医科大学の坂田先生、染谷先生達と

の共同研究で、この DNA-PK がそもそも癌のかかりやすさにも関係していることを見出しました。すなわち、子宮頸癌、乳癌などの患者さんの集団では、癌にかかっていない人の集団に比べ、リンパ球の DNA-PK 活性が低い傾向が見られたのです。なぜ DNA-PK 活性が低いとこのような癌にかかりやすくなるのかについては、今後明らかにしていかなければなりません。これらの癌が生じる過程でラジカルなどによる DNA 損傷やウイルスゲノムがヒトゲノムに組み込まれる際の DNA 組換えなどが関係している可能性を考えています。もちろん、癌になるかどうかは、DNA-PK 活性の高低だけで決まるほど単純ではなく、多くの遺伝的・環境的要因や生活習慣などが複雑に絡み合った結果です。しかし、DNA-PK 活性を他の検査、診断と組み合わせることにより、癌のかかりやすさについてのよりよい予測が可能になるだろうと私達は考えています。検査キットの開発なども計画しているところですが、現在

の測定法では放射性同位元素を使わなければならないということが実用化のネックになっています。しかし、上記の XRCC4 分子のリン酸化を利用すれば、放射性同位元素を使わずに DNA-PK 活性を測定することが原理的には可能になるのです。

最後になりましたが、(財)大阪癌研究会より平成 16 年度一般学術研究助成を賜りましたことを心から御礼申し上げます。この助成金は、まさしく上記の放射性同位元素を使わない DNA-PK 活性測定法の開発研究の一部に使わせて頂きました。いつか全国の病院の検査部で、癌の診断の一助として DNA-PK 活性測定が行われる日が来ることを願って、更に精進を重ねたいと思います。

* 東京大学大学院医学系研究科附属疾患生命工学センター放射線研究領域
平成 16 年度一般学術研究助成金交付者