OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ホルモン依存性癌の悪性度に関与するユビキチン化酵素の解析
Author(s)	畠山, 鎮次
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 26-28
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23738
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

ホルモン依存性癌の悪性度に関与するユビキチン化酵素の解析

畠　山　鎮　次*

多くの細胞質・核質に存在するタンパク質の分解にユビキチン-プロテアソーム系が関与している。そして，標的タンパク質のユビキチン化に必要な酵素群の中で，特にユビキチンリガーゼE3は標的タンパク質を認識し，最終的にユビキチンを付加する重要な酵素サブユニットである。この分解系の特徴は，基質特異性が高く，分解速度が速いことである。この特徴を利用して，転写因子や細胞シグナル伝達や癌遺伝子産物や癌抑制遺伝子産物は，自分自身のタンパク質としての発現量を調節している。性ホルモン受容体もユビキチン化による発現量（分解量）が制御させていることが報告されている。本研究では，ホルモン依存性癌において重要分

子であるホルモン受容体（男性ホルモンと女性ホルモン）に対して，そのユビキチン化の分子論的機序を解明することを目的とした。多くの癌遺伝子と同様にホルモン受容体は機能としては転写因子としての機能している。転写因子におけるユビキチン化に関する研究は近年盛んに行われている。特に癌の中には乳癌，卵巣癌，前立腺癌のようにホルモン依存性に増殖を示すものが知られているので，性ホルモン受容体のユビキチン化機序の解明はこれらの癌に対する治療法のために重要な情報をもたらすことが考えられる。特にステロイドホルモンのひとつであるエストロゲン（女性ホルモン）は，エストロゲン受容体α（ERα）と複合体を形成して，転写因子として標的遺伝子の転写を活性化し，生殖器の発達やホルモン依存性癌（乳癌や子宮体癌など）の腫瘍形成に影響を与えることが知られている。

Estrogen responsive finger protein（EFP）は，estrogen responsive element をもち，エストロゲンの一時応答因子である。EFP はそのドメイン構造上，ユビキチンリガーゼ（タンパク分解のための酵素）として作用することが想像される。EFP 遺伝子を破壊したマウスは子宮の発育が不良であり，エストロゲンに対する反応が低下しており，EFP はエストロゲン依存性の細胞増殖に不可欠である。また，ホルモン療法に抵抗性の乳癌において，EFP は重要な因子であることが報告されている。

今回の報告で，エストロゲン依存性の ERα のユビキチン化と分解に関与する E3 として EFP を同定し，さらに転写活性を調節することを確認した。EFP は，in vivo および in vitro で ERα と特異的に結合し，ERα を基質としてユビキチン化した。これまでに EFP は細胞周期の負の調節因子である 14-3-3σ をユビキチン化し分解する E3 として既に報告されている。それによると，EFP を過剰発現することで 14-3-3σ はユビキチン化され，細胞周期が G2/M 期で停止することが示されている。EFP ノックアウトマウスでは，エストロゲンの反応性が低下し子宮の発育不全を来す。このノックアウトマウスの表現型は，今回の検討より，EFP が ERα をエストロゲン依存性にユビキチン化し転写活性を促進していることに起因すると考えられる。しかし，EFP ノックアウトマウスでは子宮などホルモン依存性臓器の低形成を示すが，生殖機能は維持され妊娠可能である。したがって，EFP 以外の E3 によりホルモン依存性に ERα をユビキチン化し ERα の転写活性化を維持している可能性が示唆される。

子宮内膜組織での EFP の発現パターンをウエスタンブロット法で確認すると，類内膜腺癌（Grade1,2）で比較的高発現であった。つまり，ホルモン依存性増殖の性質を比較的維持している高分化腺癌で高発現といえる。免疫染色の結果では，EFP は内膜上皮に発現し，間質組織には発現が認められないことも確認している。さらに乳腺組織に関する報告では，正常乳腺，授乳期の乳腺に高発現し，癌組織では比較的低発現であると報告されている。しかし，その反面，EFP は乳癌（invasive ductal carcinoma）で高発現し，その発現はその後の無病生存期間を短縮させるという報告も存在する。これは EFP の作用には，前述したように，14-3-3σ をユビキチン化しプロテアソームで分解して，細胞周期を促進させることにより腫瘍増殖を導き，EFP 自身で癌遺伝子としての機能があることからも考えられる。しかし今回の子宮癌組織での検討では，類内膜腺癌（Grade3）や漿液性腺癌などの未分化かつ比較的悪性度の高い腫瘍での発現が低い傾向が認められた。これらの複数の見解の違いは，乳腺と子宮内膜のホルモン反応性の相違や，発癌やホルモン療法に対する反応の違いなどが関与している可能性も考えられるが，その機序について今後検討する必要がある。

今後，さらに，EFP とエストロゲンの機能の関連を解明することで，正常組織でのエストロゲンによる生理的機能とホルモン依存性癌の癌化機序に新たなる知見が期待できると思われる。

最後になりましたが，(財)大阪癌研究会より平

成１７年度一般学術研究助成を賜りましたことを深く感謝いたします。

＊北海道大学大学院医学研究科分子生化学講座
平成17年度一般学術研究助成金交付者

ガンの代表的な症状

ガンには特異的な症状はないものの，つぎのような代表的症状がいくつか考えられます。

●しこり・腫れ

からだの表面に近いところにできたしこりや腫れは，手で触れることができる場合があり，目で見て確認できる場合もあります。

乳ガンでは，乳房にほかの部分よりかたいしこりを触れることがあり，甲状腺ガンでは，くびの前側の部分にできたしこりを触れることがあります。

胃ガン，肝ガン，膵ガン，大腸ガンなどの腹部にできたガンでは，おなかにしこりを触れることがあります。

また，わきの下や腿のつけ根などのリンパ節が腫れてきて受診し，ガンが発見されることもあります。ただし，リンパ節の腫れは，ガン以外の病気でもおこってくるので，それだけで必ずしもガンだとはいえません。

さらに，皮膚ガンの場合は，目で見て異常に気づくことができます。痛みやかゆみのないできものが発生して，比較的短時間の間に，大きさ・色・形などの変化がおきた場合や，いつまでも治らない潰瘍が皮膚にできていたら，早く皮膚科医を受診しましょう。

●出　血

ガン細胞からの出血は，ガンの種類や発生した部位によっていろいろな症状となって現われてきます。代表的なものは，血痰，吐血・喀血，血便・血尿などですが，これらの症状はガン以外の病気でもおこるため，やはりこれだけでガンとは診断できません。

〈血痰，喀血，吐血〉肺ガンが進行してくると，少量の血痰が連日出るようになります。喀血も肺ガンなどで現われる症状です。吐血・下血は胃ガンなど消化器にできたガンなどでおこってきます。

〈血尿〉血液（赤血球）が混じっている尿を血尿と呼び，含まれている血液の量が多く，見た目にも血尿とわかる肉眼的血尿と，血液の量がわずかで，尿を顕微鏡でしらべなければわからない**顕微鏡的血尿**とがあります。

このうち自覚できるのは肉眼的血尿だけですが，腎臓，膀胱などの尿路系にガンが発生すると，血尿が現われてきます。とくにいったん現われた血尿が短時日のうちに消えてしまい，半年以上もたってから再発する場合は泌尿器にガンが発生していることを知らせる信号のことがあります。

血尿に気づいたら，すぐに泌尿器科医を受診してください。

〈下血や血便〉大腸ガンの代表的な症状です。肛門に近い直腸や下行結腸の場合は，見た目にもわかる出血となって現われますが，肛門から遠い上行結腸や胃からの出血では，黒っぽい便として出るだけで，なかなか血便とは気づかないことが多いものです。

〈不正性器出血〉女性性器のガンで現われる不正性器出血は，月経による出血とまちがわれることがよくあります。ふだんから，生理のサイクルとそのときの特徴をよく知っておくことが必要です。

●痛　み

ガンの病巣が骨・筋肉・神経をおかしたり，神経を圧迫したりすると，いろいろな痛みが起こってきます。

食道ガン，肺ガンなどでおこってくる胸痛，脊髄腫瘍などでおこる背部痛や腰痛，消化器のガンや女性性器のガンでおこってくる腹部の痛みなど，痛みはガン特有の症状ではないものの，もっとも強く自覚できる症状です。

いままでに感じたことがない痛み，時間を追って痛みが強くなる場合などは，ガンをはじめ重い病気の症状のことがあるので，早く医師の診察を受けましょう。

小川一誠・田口鐵男　監修――「ガンの早期発見と治療の手引き」より引用――