

Title	癌細胞を眠らせる遺伝子：静止期特異的に発現する新規遺伝子TIGAIの機能解析
Author(s)	藪田, 紀一
Citation	癌と人. 31 P.34-P.35
Issue Date	2004-05-10
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23739
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

癌細胞を眠らせる遺伝子

—— 静止期特異的に発現する新規遺伝子 *TIGAI* の機能解析 ——

藪田 紀一*

増殖している細胞は、「細胞周期」と呼ばれる4つのステップ (G1期, S期, G2期, M期) からなる増殖サイクルをぐるぐる回っています。しかしながら、生体内の正常な細胞の大半は、この増殖サイクルから逸脱した「静止期 (G0期)」という待機状態にいます。ひとたび血清などの増殖因子が加わると細胞は増殖し始め、逆に増殖因子が枯渇して48時間以上経つと細胞

はG0期に入っていきます。これに対して、無限に増殖し続ける癌細胞はG0期に進入することができません。このことから、癌細胞ではG0期で機能している増殖抑制因子が欠失している可能性が考えられます。このため、G0期の制御メカニズムを解明することは癌を理解する上で極めて重要であると言えます。

正常な細胞は増殖因子を枯渇させることによ

り容易にG0期に入りますが、その時には多くの遺伝子が発現誘導を受けていることが考えられます。またその発現誘導を行う特異的な制御因子も存在している可能性が高いでしょう。しかしながら、不思議なことにそのような遺伝子に関する研究はほとんどありません。そこで私たちは、G0期にのみ特異的に発現している遺伝子をすべて単離できれば、これらの遺伝子を癌細胞に発現させることによって癌細胞の増殖を停止あるいはそのスピードを遅らせることができるのではないかと考えました。そして、私たちはこれまで独自に開発を進めてきたサブトラクション法（差分化法）を駆使してG0期に特異的に転写誘導される新規遺伝子群 *TIGA* (*Transcript induced by growth arrest*) を22種類単離することに成功しました。この中の一つである *TIGA1* の発現量を血清の存在下で増殖している細胞と血清を除いて（血清飢餓）G0期に停止させた細胞において比較すると、予想通りG0期における発現量の上昇が顕著に見られました。さらに興味深いことに、*TIGA1* 遺伝子のヒト染色体における座位を調べたところ、多くの癌で遺伝子の欠損が認められる第5染色体上に座位することを見出しました。この遺伝子領域は肺癌、特に小細胞癌の臨床サンプルの約80%でヘテロ接合性の消失（LOH）が認められる臨床的にも大変重要な領域です。同じ遺伝子座には他に大腸癌の癌抑制遺伝子 *APC* などがありますが、その後の解析から肺癌ではこれらの蛋白質が正常であることが分かり、この領域には新規の癌抑制遺伝子が存在している可能性が示唆されています。以上の背景から、*TIGA1* は肺癌における新たな癌抑制遺伝子の候補であると期待できます。

それでは実際に癌細胞において *TIGA1* を人為的に発現させたら癌細胞の増殖は抑えられるのでしょうか？ 私たちは、*TIGA1* の細胞増殖抑制作用を検討するために、肺癌細胞株EBC-1において *TIGA1* 遺伝子を発現させることによ

て細胞増殖の目安となるコロニーの形成を抑えられるかどうかを調べました。その結果、期待通り *TIGA1* を過剰に発現させたEBC-1細胞はコロニーを形成することができませんでした。また、骨肉腫由来の癌細胞株Saos-2や膀胱癌由来の癌細胞株T24などの肺癌由来細胞株以外においても同様な結果が得られました。さらに、*TIGA1* の過剰発現は癌細胞の特徴の一つである足場非依存性増殖（正常細胞が増殖するためには足場となる基質を必要としますが、癌細胞は足場がなくても増殖することができます）についても抑制効果がありました。つまり、肺癌を含め幾つかの癌細胞株において *TIGA1* には強力な細胞増殖抑制活性と癌化形質抑制活性があるということです。

これらの結果は、暴走している癌細胞に *TIGA1* を発現させれば癌細胞を眠らせることができるという期待を私たちに抱かせてくれます。しかし、*TIGA1* が細胞の中でどのような分子機構により細胞増殖を止めているかについては、さらに詳細な研究が必要です。これまで私たちは *Tigal* 蛋白質がどのような分子経路に関わっているかを調べるため、*Tigal* 蛋白質と結合する因子の探索についても行なってきました。そして、これまでに幾つかの候補となる蛋白質を同定しています。現在、G0期制御における *Tigal* とこれらの因子との分子関係について鋭意研究を進めているところです。また、残りの *TIGA* 遺伝子群についても *TIGA1* との関連も含めて解析しています。今後、この研究をさらに進めていき、G0期の制御機構の全貌を解明することで「癌細胞のG0期誘導」という新たな癌治療のモデルを提唱していきたいと考えております。

最後に、本研究を遂行するにあたり（財）大阪癌研究会より平成14年度一般学術研究助成を賜りましたことを心より御礼申し上げます。

*大阪大学微生物病研究所 分子遺伝研究分野
平成14年度一般学術研究助成金交付者