



Title	最も古いがん遺伝子の最も新しい話題
Author(s)	岡田, 雅人
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 39-40
Version Type	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23741">https://hdl.handle.net/11094/23741</a>
rights	
Note	

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

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

The University of Osaka

# 最も古いがん遺伝子の最も新しい話題

岡 田 雅 人\*

「がん」が遺伝子の病気として初めて認識されるようになったのは、たった一つの遺伝子 *v-src* が細胞をがん化するという驚くべき発見からであります。ニワトリにがんを起こす肉腫ウイルスの研究から、がんが遺伝子に支配されること（豊島らによる温度感受性変異体の解析）、*v-src* 遺伝子がもともと正常な遺伝子（がん原遺伝子 *c-src*）に由来すること（花房らによる回収ウイルスの実験など）、また、*src* 遺伝子がチロシンキナーゼをコードすることなどが発見されて初めて、がんが分子の言葉で理解できるようになりました。これを契機にいわゆる「がん遺伝子ハンティング」競争が激化し、がん遺伝子としての *ras* や EGF 受容体などの増殖因子受容体が続々と発見されて、細胞増殖シグナルのキーステップに位置する遺伝子がん遺伝子となるというドグマが提唱されるに至っています。最近では、がん抑制遺伝子による不死化、老化、アポトーシスなどの制御の破綻が、がん化の初発段階での重要イベントとして注目されるようになってきていますが、細胞増殖やがん悪性化におけるがん遺伝子の機能の解明は現在でもきわめて重要な課題となっています。

人のがんと *src* 遺伝子との関係もその発見以来様々な角度から検討されてきていますが、*c-src* 遺伝子の変異が直接原因となる人のがんはいまだに認知されていません。一方で、大腸がんなど多くのがんで *c-Src* 蛋白量の増大や活性の上昇があることが古くから知られています。*c-Src* は非受容体型のチロシンキナーゼであるため、増殖因子受容体などと協同して細胞外シグナルを細胞内で増幅する役割があると考えられています。実際、EGF 受容体などが遺伝子増幅しているがんの多くで *c-Src* の活性も上昇していることが観察されています。その活

性化した *c-Src* は、細胞骨格の制御系（Rho ファミリー G 蛋白質など）を刺激したり、遺伝子発現を調節して増殖因子やマトリックスプロテアーゼなどの産生を促進することによって、主にがんの悪性化形質（浸潤・転移・血管新生）の発現に寄与すると考えられています。従って、*Src* が重篤ながんの治療ターゲットとなることが古くから考えられていて、実際に実験室レベルでは *Src* の阻害剤による治療効果が確認されています。しかしながら *c-Src* が正常細胞でもきわめて重要なはたらきをしていることから、人のがん治療への応用はそう簡単ではないようで、より特異性の高い *Src* 阻害剤の開発が今現在でも進められている状況にあります。

*Src* の機能解析は当初、主にがん型の *v-Src* を用いて進められてきました。しかしながら、*v-Src* のあまりにも強い活性のために生理的な *Src* の作用点の特定がいまだに困難なものとなっています。多くの先人の研究により膨大な基質蛋白質のリストとともに有力な候補分子が提出されて、前述したような機能の全体像は見えてきていますが、「ところで *Src* は何をしているの」というシンプルな問いかけに対して即答できる準備がまだ十分に整っていない状況にあります。こうした難しさ故、*Src* を直接扱う研究者が近年減少してきているのは残念なことであります。一方正常型 *c-Src* は、きわめて厳密な制御を受けて機能します。通常 *c-Src* は、C 末端部分にあるチロシン残基がリン酸化され、SH2 と呼ばれるドメインとの分子内結合により不活性型の構造をとっています。増殖因子などの刺激に伴って他の分子との結合や C 末端チロシンの脱リン酸化によってその分子内結合が乖離すると活性化します。*v-Src* はこの制御部位を欠いているため恒常的に猛烈的な活性を

示し、単独でも細胞をがん化してしまいます。私達は、十数年前にこのC末端チロシンを特異的にリン酸化するチロシンキナーゼ（Csk：C-terminal Src kinase）を見だし、Cskを介するSrcの制御機構を明らかにしてきました。Cskを欠損するマウスでは、c-Srcのみならずそのファミリー分子群も脱制御されて、重篤な発生異常を呈して胚性致死となります。また、c-Srcは正常細胞に過剰発現させてもがん化を引き起こしませんが、Cskを欠損する細胞では、少量のc-Srcの導入によるきわめて限られた蛋白質のリン酸化の亢進でがん化してしまうことが観察されています。これらのことから、Cskがc-Srcによるがん化の suppressor として機能しうること、また、Srcによるがん化が比較的限られたシグナル経路の活性化で十分であることが明らかになりつつあります。

最近作製した表皮組織特異的にCskを欠損したマウスでは、表皮組織の顕著な過形成、炎症、血管新生が観察されています。その発症メカニズムを詳細に解析した結果、細胞骨格系の再編による細胞間相互作用の破綻と炎症性サイト

カインおよびマトリックスプロテアーゼの産生亢進による慢性的な炎症の誘導が主たる要因として認められました。Cskの欠損だけではがんの発生はまだ認められていませんが、内在性のSrcの活性化だけでのがん悪性化に適した細胞内外の環境が整ってしまうことが明らかとなっています。私達は、こうしたCskを利用した系を用いることによって、いまだに決定的でないc-Srcの本来の機能、およびその機能亢進によるがん悪性化メカニズム解明の新たな糸口が掴めるものと期待して研究を進めています。また、人のがんで認められているc-Src蛋白質の増大や活性上昇のメカニズムの解明も重要課題として取り組んでいます。これらの成果が、新たながん治療標的の開拓に貢献できればと考えております。

最後になりましたが、これらのがんの基礎研究にあたり財団法人大阪癌研究会の一般学術助成金を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

---

\* 大阪大学微生物病研究所発癌制御研究分野  
平成17年度一般学術研究助成金交付者