The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	乳癌の発症とアポリポ蛋白E
Author(s)	満田, 憲昭
Citation	癌と人. 2005, 32, p. 30-31
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23742
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

乳癌の発症とアポリポ蛋白E

満　田　憲　昭*

アポリポ蛋白Eが発症と関係しているとされている病気がいくつかあります。たとえば，アルツハイマー病，脳梗塞，高脂血症，動脈硬化などが挙げられます。その根拠はアポリポ蛋白Eの特定の遺伝子型とこれらの疾患の発症頻度との間に相関が見られるとの疫学的報告に基づいています。これらの疾患の発症にアポリポ蛋白Eがどのように関与しているかに関しては，最近の分子細胞生物学的研究により徐々に明らかになりつつあります。一方，一概に遺伝子型のみでは論じられない側面もあります。たとえば移民を用いた調査において，同一のルーツを持つインディアナポリス在住のアフリカ系アメリカ人とナイジェリア在住のヨルバ族を比較したところ，双方は同様度のアポリポ蛋白Eの遺伝子分布を持つにもかかわらず，アルツハイマー病や脳梗塞の発症率はヨルバ族のほうが圧倒的に低値を示したとの報告があります。このことはこれらの疾患の発症には遺伝子型のみではなく，食事や運動などの後天的要素が大きく関連していることを示しています。

世界的に見ると，乳癌の罹患率は女性の癌の中で最も高いものです。日本人では欧米に比べて低めですが，近年の生活様式の欧米化に伴い急増しています。女性の乳癌の発症に関しても，アポリポ蛋白Eのε4遺伝子型は乳癌発症の危険因子であることが数多く報告されています。ヒトのアポリポ蛋白E遺伝子には主としてε2，ε3，ε4の3種類が存在し，それぞれの遺伝子からE2，E3，E4の3種の蛋白質アイソフォームが発現します。この中のε4遺伝子，すなわちE4アイソフォームが乳癌危険因子とされているわけです。たしかに日本に比べてε4遺伝子頻度の高い欧米で乳癌の発症率が高いことは理解できるような気がしますが，これも先ほどの例と同じく，一概に遺伝子型のみでは論じられません。一般に，食事や運動の影響が強いと考えられています。

作者らの研究室ではアポリポ蛋白Eの細胞内情報伝達経路の解明をひとつのテーマとして実験動物や培養細胞を用いた研究を行っています。その過程で，高い頻度で癌を発症する系列のマウスにアポリポ蛋白Eの欠損マウスを掛け合わせたところ，そのマウスにおいてはさらに高い頻度で乳癌を発症したことがこの研究を始めるきっかけとなりました。すなわち，ヒトにおけるアポリポ蛋白Eの遺伝子型と乳癌の発症率との関係を実験動物レベルで反映したものと感じたからです。

アポリポ蛋白Eは細胞表面上のアポリポ蛋白E受容体に結合することにより，細胞内にさまざまな情報を伝達します。我々が培養細胞を用いて行った実験では，神経芽細胞腫細胞にアポリポ蛋白E4を作用させますと，NMDA受容体やL型カルシウムチャネルと呼ばれるチャンネルからカルシウムイオンが流入すると同時に，p44/42 MAP kinase (ERK)やAktと呼ばれるリン酸化酵素が活性化します。これらの酵素の活性化はさまざまな細胞増殖因子を誘導し，細胞の増殖を促進すると考えられています。また，アポリポ蛋白E4の存在下と非存在下で培養乳癌細胞に抗癌剤パクリタクセル（製品名タキソール）を作用させた場合，アポリポ蛋白E4存在下の乳癌細胞の方が有意に生き残ることが判りました。このときの乳癌細胞では転写因子であるSTAT5が活性化され，細胞死の抑制因子であるBcl-XLの発現が誘導されていることも確認されました。

これらが全てではないにしろ，このように癌細胞の増殖や細胞死に関係する因子の活性化や，

発現量の変化を捉えていくことによって，癌の予防法・治療法への道が開けるものと信じております。内因性分泌蛋白であるアポリポ蛋白Eに乳癌の抑制効果があるとすれば，新しい癌の予防法・治療法への発展が期待されると感じるからです。内因性の蛋白であるため，副作用も最低限に抑えられると考えられます。

最後に（財）大阪癌研究会より一般学術研究助成をいただきましたことを心より感謝いたします。

＊愛媛大学医学部生理学第二
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者