

Title	ホジキンリンパ腫細胞株におけるChk2の発現異常
Author(s)	大石, 勲
Citation	癌と人. 32 p.20-p.21
Issue Date	2005-05-10
oaire:version	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23746
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ホジキンリンパ腫細胞株における Chk2 の発現異常

大石 勲*

私たちの体をかたちづくる細胞は日常的に紫外線、放射線あるいは活性酸素のような外的・内的要因による DNA 損傷刺激にさらされていますが、DNA の損傷が引き起こされると細胞はその増殖を停止させ、異常を修復しています。また場合によっては損傷を起こした細胞自体がアポトーシスと呼ばれる細胞死により排除されます。これら一群の反応は DNA 損傷応答と呼ばれ、私たちを DNA 変異の蓄積に起因する癌

から防御する重要な機構と考えられています。DNA 損傷応答を担うのは細胞内の様々な種類の「癌抑制遺伝子産物」と総称される蛋白質を中心とした分子群であり、損傷の検知・修復や細胞周期の制御といった複雑な工程をこれらの分子がお互いに情報をやり取りし、連携することによって正確に実行して行きます。DNA 損傷応答の重要性はこの機構の異常や破綻が多くの癌に認められることから明らかであり、DNA

損傷応答の分子機構の解明は単なる正常細胞応答の理解に留まらず、癌の分子メカニズムを解明し、新たな診断・治療法を開発して行く上でも極めて重要な研究課題であると考えられます。

私たちはこれまでに Chk2 という分子をショウジョウバエ、ならびに線虫をモデル生物として、世界に先駆けて同定・解析してきました。またその後の研究によりこの分子が哺乳類において DNA 損傷応答において極めて重要な役割を担うことが明らかになってきました。Chk2 は酵母のような単細胞生物からマウスやヒトに至るまで進化上保存されており、DNA 損傷応答時にさまざまな癌抑制遺伝子産物を始めとする細胞周期制御因子を適切に修飾(リン酸化)し、標的分子の活性、安定性、あるいは細胞内局在等を制御する蛋白質リン酸化酵素であることが示されています。Chk2 と癌の関連については高発癌の遺伝疾患である Li-Fraumeni 症候群の罹患者に Chk2 の変異が認められることや乳癌、肺癌、造血器腫瘍等で Chk2 遺伝子変異や発現抑制が報告されていること等から癌抑制遺伝子としての役割が示唆されています。すなわち Chk2 が作られなかったり働きに異常があった場合に、その異常は一部の組織における癌化や病態と密接に関わりうると考えられます。

私たちはこれまでに、Chk2 とリンパ腫の病態との関連に注目し研究を行ってきました。最近、病理組織学的所見からホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に大別される悪性リンパ腫において、一群のホジキンリンパ腫細胞株において Chk2 の発現が遺伝子、蛋白質レベルで消失または著しく減弱するという興味深い知見を見出し

ており、これら発現抑制の制御機構解析を行いました。一般に発現抑制の異常は、遺伝子の塩基配列に変異や欠損があることによって生じる場合と、塩基配列自体は正常なものの DNA やその周辺分子の化学修飾の異常(エピジェネティックな異常)に大別できることから、まず私たちは Chk2 の劇的な発現抑制が認められた3種類のホジキンリンパ腫細胞株における Chk2 遺伝子の塩基配列の異常の有無を検討し、これが正常であることを明らかにしました。このことから Chk2 遺伝子におけるエピジェネティックな異常が予測され、様々な薬剤を用いて Chk2 遺伝子の発現を制御する DNA 上の制御領域やこれを取り巻くヒストンとよばれる蛋白質の化学修飾状態の異常を見いだしました。また、ホジキンリンパ腫細胞株のヒストン化学修飾状態を薬剤処理により変化させることにより、ホジキンリンパ腫の特徴の一つと考えられる DNA 損傷応答感受性が変化することを見いだしました。これは癌における Chk2 のエピジェネティックな異常に関する初めての発見であり、特定の癌において病態と Chk2 の発現動態が関与することを示唆するものです。これらの知見を足がかりに、今後 Chk2 ならびにその標的分子と DNA 損傷応答、癌の病態、癌化のメカニズムとの関連について解析を行って行きたいと考えています。最後になりますが、本研究を遂行するにあたり財団法人大阪癌研究会の一般学術助成によるご支援を賜りましたことを厚く御礼申し上げます。

* 神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座
平成 15 年度一般学術研究助成金交付者