OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	癌抑制遺伝子PLZFの細胞内局在制御機構の解析
Author(s)	檜枝, 美紀
Citation	癌と人. 2007, 34, p. 23-24
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23749
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

癌抑制遺伝子PLZFの細胞内局在制御機構の解析

檜 枝 美 紀*

私達の体はおよそ60兆個の細胞から構成されています。細胞とは生命の最小単位であり，その細胞一つ一つが，“核”と呼ばれる場所に遺伝情報を保持しています。私たちの体も母親の体内で生を授かった直後は，１つの細胞でした。それが，分裂を繰り返し固体として生まれてきます。その過程で個々の細胞は専門化されていき，ある細胞は心臓を構成し，ある細胞は皮膚を構成するようになります。しかし，どの細胞も分裂，増殖するために必要な遺伝情報をすべて持ち続けます。そしてその分裂，増殖は周囲の組織とのバランスのもとで厳密に制御されています。もし，誤って手を切ってしまったとしても，周りの細胞が速やかに増殖して欠損したところを修復します。その修復はもとの皮膚より過剰になることはありません。ところが，細胞の遺伝子に異常な変化が起きてしまうと，異常なタンパク質がつくられ，制御が効かなくなり周囲との調和から逸脱して無秩序に増え続けます。がんと呼ばれる状態です。細胞の増殖を制御する様々な因子の中でもっとも重要なものが増殖因子と呼ばれるタンパク質です。一般的に，増殖因子は細胞の表面にある受容体に結合することにより細胞の増殖を導きます。

私達は増殖因子のひとつであるHB-EGF (Heparin binding EGF-like growth factor) と呼ばれる増殖因子を研究してきました。その中で，HB-EGFが，急性前骨髄球性白血病の発症に深く関与するPLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) と呼ばれる転写抑制因子に結合することを見出しました。また，この結合にはHB-EGFの増殖因子として機能する領域以外が必要でした。PLZFは核内に存在し増殖に関与する分子の遺伝情報の発現を抑制し細胞増殖を負に制御する分子です。その機能発現には細胞内局在が深く関与します。私達は，HB-EGFとの結合が，PLZFの核外（細胞質と呼ばれる場所です）への局在変化を引き起こすことを見出しました。そのため，HB-EGFは増殖因子として細胞増殖を誘導する機能と，その領域以外でPLZFの核

外への移行を誘発し，PLZFによる細胞増殖の負への制御を解除し，細胞を増殖させる機能をもっていると考えられます。前者を細胞増殖のアクセルとしたら，後者は細胞増殖のブレーキの解除だといえます。この両者のバランスで細胞増殖は厳密に制御されていると考えられます。PLZFはがん抑制因子であり，その局在制御が破綻すれば直接的に細胞のがん化に結びつくにかかわらず，その制御メカニズムは明らかになっておりません。PLZFは急性前骨髄球性白血病の発症だけでなく，メラノーマの進行への関与も示されており，その局在制御機構を分子レベルで解明することが，がんの発症メカニズムを知り，治療戦略を考える上で重要であると考え本研究に取り組み始めました。

その結果，PLZFの核-細胞質間の移行が，エネルギー依存的，輸送因子依存的な能動輸送であること，またPLZFが定常的に核-細胞質間をシャトルしている事もわかってきました。つまり，定常的に核ー細胞質間をシャトルしているため，核への輸送を阻害されるだけでも，核外へと局在変化したように見えてきます。そして，PLZF分子のある領域が核への輸送シグナルとして機能していることをつきとめました。しかしながら，その核への輸送には，典型的な核への輸送因子を使用していないことがわかってきました。そこで現在，私達はPLZFの核-細胞質間輸送因子を同定することに取り組んでいます。

“増殖因子とがん”に関する研究は，受容体の活性化およびその後のシグナル伝達経路を中心としてすすめられてきました。その中で様々な抗がん剤が開発されてきました。しかしすべてのがんに対して効果があるということはありません。がん細胞が生じる際におきる遺伝子上の変化が非常に多様なためです。そのため，私達はこれまで解析されてこなかった“増殖因子による癌抑制因子の局在制御”に着目して研究に取り組りみ，多様ながんの原因を少しずつでも明らかにして治療戦略へとつなげていきたいと考えております。本研究にご理解いただき，㈶大阪癌研究会より平成17年度一般学術助成を賜りましたことが本研究の推進力となりました。この場をお借りいたしまして心より御礼申し上げます。

＊愛媛大学医学部分子細胞生命科学講座
生化学・分子遺伝学分野
平成17年度一般学術研究助成金交付者

■喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつづけています。これは戦後の喫煙の大流行（一九六〇年代の成人男子の喫煙者率は八〇％）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心にたばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙者率は一九九一年で六〇％と、先進国のなかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男性の喫煙者率はすでに三〇％を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるところです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は年々増えつづけ、近年では胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになっています。一方、米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のたばこ離れをすすめましたが、その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となって表われています。

このことからも、肺ガン予防のためには、禁煙者本人の自覚と並んで国レベルでのたばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、たばこの広告の禁止、たばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要であることをここで強調しておきます。