OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	研究生活の因果は巡る
Author(s)	中島, 利博
Citation	癌と人. 2004, 31, p. 33-34
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23752
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

研究生活の因果は巡る

中島利博*

約十五年前，私の故郷，鹿児島を含む南九州に多い，成人T細胞白血病ウイルス（HTLV-I）による関節症がそのウイルスの転写活性化因子Taxにより生じるとのモデルを報告して以来，種々の難治性疾患，とりわけ悪性腫瘍，リウマチ性疾患，動脈硬化などの増殖性疾患を遺伝子発現の初段階である転写反応レベルからアプローチしていきたいと心に定めました。それ以後，聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センターを皮切りに，鹿児島大学，米国ソーク研究所，ハーバード大学，筑波大学などなどの幾つもの研究室を転々と武者修行し，漸く“これだ”，“この方法で”というものをつかむことができたと確信したのもつかの間，悪性腫瘍と同様の増殖性疾患のひとつである関節リウマチから得られた遺伝子は以下に示すように，何と，蛋白質を作るものではなく，壊すほうであったのです。

関節リウマチは全身の関節に炎症がおこり，軟骨や骨が破壊され，関節が変形する疾患です。関節が激しく痛むだけではなく，関節機能が失われるため生活の質にも大きな影響を与えますが，決定的な治療法がありません。かつ，わが国だけでも50万人の患者がいると考えられています。

関節リウマチの病態を，生体内における多彩な免疫反応と骨破壊を伴った関節滑膜の増殖性疾患という2つの側面からとらえた場合，前者に関しては多くの研究がなされ，その分子機序が明らかにされています。しかしながら，増殖性疾患としての側面，すなわち関節滑膜細胞の研究に関しては，それが関節リウマチの主座であるのにも関わらず，その細胞生物学的な特徴すら明らかにされていません。

わたしたちは，滑膜細胞の異常増殖に関わる因子を探索し，関節リウマチ患者の滑膜組織で過剰発現している新規な遺伝子の単離に成功しました。この遺伝子がコードするタンパク質を，発現している組織である滑膜細胞（Synovial cell）にちなんでシノビオリン（Synoviolin）と名づけました。この分子は蛋白質の品質管理の中心的役割を担うE3ユビキチンリガーゼ活

性を有することが明らかとなった。

シノビオリンの個体レベルでの役割を解明するために，'gain-of-function'と'loss-of-function'の遺伝子改変マウスを作製したところ，シノビオリンを過剰に発現させたマウスの表現型を観察したところ，関節において滑膜の増生，骨，軟骨破壊が認められ，関節リウマチと酷似した症状を示しました。一方，シノビオリンを欠損させた個体(loss-of-function)では，古典的関節炎疾患モデルであるコラーゲン誘導関節炎モデルをに対して，シノビオリン欠損マウスは関節炎に抵抗性を示したのです。

ユビキチン・プロテアソーム系は，細胞内小器官の一つである小胞体で認識された細胞内の不良タンパク質をユビキチン標識し，標識されたタンパク質をプロテアソームに送り込み，すみやかに分解する系として知られています。細胞がある種のストレスを受けると，小胞体に不良タンパク質が蓄積しますが，これらの不良タンパク質を分解することより，小胞体機能異常に陥ることを回避する応答はERAD (Endoplasmic Reticulum Associated Degradation) と呼ばれています。

ユビキチンリガーゼであるシノビオリンはそのERADの中心的役割を担い，シノビオリンが滑膜細胞に過剰発現すると，ERADが亢進し，アポトーシスに対して抵抗性を持つことにより，滑膜細胞を異常増殖へ導くとわたしたちは考えています。いくつかの癌や神経変性疾患において，ERADの機能低下がそれらの発症に関与するとの疾患概念がすでに提唱されていますが，ERADの機能亢進により増殖性疾患が生じるとの疾患概念はわたしたちが世界に先駆けこのたび報告したこととなります。

今後，私どもが提唱した疾患概念は悪性腫瘍をはじめとする増殖性疾患で検証されることとなると思います。現在，我々はシノビオリンの機能制御による増殖性疾患をターゲットとした新規治療薬の研究開発に日夜悪戦苦闘しています。いつの日にか，その成果が多くの患者さんに福音をもたらすものと期待しています。

但し，なかなか自然科学研究の神様は楽をさせてくれないものだと再認識しているこのごろです。

＊聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター
平成14年度一般学術研究助成金交付者