

Title	細胞がん化とアポトーシス
Author(s)	湯通堂, 満寿男
Citation	癌と人. 27 P.32-P.33
Issue Date	2000-03-31
Text Version	publisher
URL	<a href="http://hdl.handle.net/11094/23791">http://hdl.handle.net/11094/23791</a>
DOI	
rights	
Note	

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

## 細胞がん化とアポトーシス

湯通堂 満寿男\*

細胞のがん化は遺伝子が異常になることによって引き起こされる。それも1つや2つではなく、5～6個以上の遺伝子に変異が生じて初めてがん化に至る。もちろん、どんな遺伝子が異常になっても良いという訳ではなく、ある決まった遺伝子に変異の起こることが必要である。それはどんな遺伝子で、その異常は細胞にどのような変化をもたらすのだろうか。

がん細胞の大きな特徴は無秩序に増殖(分裂)することである。反対に、正常細胞はそのほとんどが増殖を止めている。増殖している細胞もあるにはあるが、そのような細胞でも必要な場合にのみ増えるように厳密にコントロールされている。ところが、がん細胞はそのような増殖の調節機構が壊れている。正常な状況では、増殖は促進的に働くがん遺伝子(Ras遺伝子など)と抑制的に働くがん抑制遺伝子(Rb遺伝子など)との協調によって調節されているが、がん細胞では変異によってがん遺伝子は恒常的に活性化し、がん抑制遺伝子は不活化により機能しなくなっている。そのために無秩序な増殖が起こると考えられている。

しかし、細胞のがん化はこれだけでは達成されない。実は、正常な細胞は寿命を持っており、ある回数細胞分裂を繰り返すと死んでしまう。逆に、多くのがん細胞はほぼ無限に増殖を続けることができる。これを不死化という。この不死化は、細胞染色体の長さを維持するテロメラーゼという酵素が活性化されることによって起こると考えられている。この酵素は正常細胞中では発現していないので、細胞が増殖する度に染色体が短くなっていき、最後には死んでしまう。しかし、がん化するとこの酵素が発現するようになり、細胞は不死化する。つまり、正常細胞中でテロメラーゼの発現を抑えていた遺伝子に変異が生じると、テロメラーゼが活性化し不死化するのだらうと推測されている。

さらに、別の変化も細胞のがん化に不可欠である。アポトーシスと呼ばれる自発的な細胞死からの回避である。個体が出来上がる時、一部の細胞は自分の遺伝子が働いて自発的に死ぬようにプログラムされている。例えば、オタマジャクシの尻尾が短くなって消えるのは、このアポトーシスが起こって、尻尾の細胞が死ぬからである。このアポトーシスは、遺伝子に傷ができたり、ウイルスが感染するなど、細胞の状態が異常になった時にも起こる。恐らく、細胞はがん化も異常な状態とみなし、アポトーシスによって死んでしまうと思われる。死んでしまったのではがん化は成立しないので、がん化にはアポトーシスを回避することが必須になる。実際、多くのがん細胞中では、アポトーシスを引き起こすp53遺伝子が不活化していたり、逆に、アポトーシスを抑えるBcl-2遺伝子が過剰に発現して、アポトーシスが起こらないように変化している。

このように、細胞のがん化は、細胞増殖の活性化、不死化、アポトーシスの回避などに関係する遺伝子に変異が生じることによって引き起こされるのである。

我々は、現在、このアポトーシスを強力に誘導する新しい遺伝子ASYを分離し、解析を行っている。この遺伝子は、これまでに報告されているアポトーシス誘導遺伝子と相同性がなく、細胞内で働く場所も異なっているので、新しいタイプのアポトーシス誘導遺伝子であると考えられる。面白いことに、このASYによるアポトーシスの誘導は正常細胞よりもがん細胞により強く起こる。どうしてそうなるかはまだ分からないが、この性質はがんの遺伝子治療を考える上で非常に重要な意味を持つ。治療に用いる遺伝子はがん細胞だけを攻撃し、正常細胞には影響を及ぼさないものが理想的であるが、このASYはそれにうってつけの遺伝子である。遺伝子治

療を目的とした実験は既に開始しており、培養細胞を用いた基礎実験では期待どおりの結果を得ている。

さらに興味あることに、ASY遺伝子の転写がある種のがん細胞で消失していることも明らかになった。この結果は、ASYがそのようながんの発症に何らかの関与を行っていることを示唆する。恐らく、ASYの発現がなくなると、アポトーシスで死にくくなり、がん化に都合がよいということであろう。この遺伝子の機能を解析することによって、細胞がん化に関わるアポ

トーシスの役割が明らかになると期待できる。また、この遺伝子の発現を指標にした遺伝子診断も可能と考えられる。

今後は、このようながんの治療や診断といった応用面にも積極的に取り組み、がんの克服に少しでも貢献できるよう努力したい。

最後になりましたが、大阪癌研究会からの研究助成に対し、深く感謝いたします。

---

\*大阪大学微生物病研究所 平成10年度研究助成金交付者