

Title	ウイルス発癌と癌抑制遺伝子
Author(s)	井上, 寛一
Citation	癌と人. 1999, 26, p. 14-15
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23868
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

ウイルス発癌と癌抑制遺伝子

井上 寛 一*

現在、癌は癌遺伝子や癌抑制遺伝子の変異が積み重なって起こる遺伝子の病気であるということが明らかになってきていますが、この考え方が確立されてくる過程でがん（腫瘍）ウイルスの研究は中心的な役割を果たしてきました。最初、癌遺伝子はラウス肉腫ウイルスを始めとするRNAがんウイルス（レトロウイルス）が持つ遺伝子として発見されましたが、実はこの遺伝子は正常細胞がすでに持っている遺伝子をウイルスが持ち出すことによって活性化し癌を引き起こす遺伝子になったものであることがわかったのです。これらのがんウイルスはニワトリ、ネズミ、サルなどを宿主としていてヒトの癌の発生とは関係がないと思われていたのですが1980年代になって実際にヒトの癌細胞でもこれらの癌遺伝子が活性化されていることがわかってきました。また現在多くのヒトの癌でその変異が見つかっている代表的な癌抑制遺伝子であるp53はもともとはDNAがんウイルスのひとつであるSV40の癌遺伝子産物のlargeT抗原と結合する細胞側蛋白として見つかったものでした。さらに、近年ヒトの癌の発生に直接関係しているヒト癌ウイルスも見つかってきました。成人T細胞白血病を引き起こすヒトT細胞白血病ウイルス（HTLV）、肝癌の発生に関与しているヒトB型肝炎ウイルス（HBV）、バークットリンパ腫にはEBウイルス（EBV）、子宮頸癌の原因と考えられるヒトパピローマウイルス（HPV）などがそうです。これらのウイルスは上記のレトロウイルスのような癌遺伝子を持たず、さらに感染から癌発生にいたるまで非常に長い潜伏期間があります。このようなヒトがんウイルスがどのようにしてヒトに癌を引き

起こすのかを明らかにすることは非常に重要であると考えられます。この中でヒトパピローマウイルス（HPV）の遺伝子研究から面白いことがわかってきました。それはHPVのE6およびE7遺伝子産物はそれぞれ癌抑制遺伝子産物であるp53とRb蛋白に結合しこれらの蛋白を不活性化することによって細胞を癌化に導くのではないかということです。私達は特にヒトに子宮頸癌を引き起こすと考えられているHPV16型及び18型の遺伝子機能をラットやヒトの培養細胞やマウスを用いて解析しE6E7遺伝子が癌化に重要な役割を果たしていることを明らかにしてきました。この過程でHPVのE6E7遺伝子はラットやマウスの細胞株を効率よく癌化することができるがより生体の正常細胞に近いラット初代培養細胞（REF）やヒト初代培養細胞に対しては不死化を引き起こすが癌化を誘導することはできないことが分かりました。また体細胞融合法を用いた実験によって初代培養細胞にはHPVのE6E7だけでなくv-srcなど多数のウイルス癌遺伝子による細胞の癌化を抑制する因子が発現していることを明らかにしてきました。このことから細胞が完全に悪性化するにはウイルス癌遺伝子によってp53やRbなどの癌抑制遺伝子の働きを抑えることに加えて別の種類の癌抑制遺伝子が不活化するような細胞側の変化が必要であることが予想されます。このような癌化の抑制に関与する遺伝子を見つけるために私達は初代培養細胞のcDNA発現ライブラリーから癌化抑制活性を持つ新しい遺伝子のクローニングを試みてきました。この過程で新規に分離した遺伝子の一つがdrsです。drsは細胞膜で働く蛋白でいろいろな癌遺伝子の発現に

* 大阪大学微生物病研究所 腫瘍ウイルス分野 平成9年度研究助成金交付者

よってその発現が抑制されます。さらにdrsは大腸癌など多数のヒト癌細胞株や癌組織でもその発現が著しく低下していることを見出しました。これらの細胞株にdrs遺伝子を導入し高発現させると細胞の悪性化形質が抑制されることもわかりました。この抑制活性にはdrs蛋白の細胞膜の外側と内側の両方の領域が必要であることからこの蛋白は細胞膜上で外からのシグナルを受けて細胞内にシグナルを伝える分子として機能していると考えられます。これらの結

果からdrs遺伝子はヒト癌の発生においても癌抑制遺伝子として機能している重要なシグナル分子の一つであることがわかってきました。drs遺伝子がどのような機構で癌化を抑制するのか、種々の正常細胞においてどのような機能を担っているのか、またウイルス癌遺伝子がどのような機構でこの遺伝子の発現を制御しているのかを今後明らかにしてゆきたいと考えています。最後に、本研究に対していただいた助成金に心から感謝いたします。

ガンの危険信号 八か条

1. 胃ガン……胸やけや胃のもたれなど、胃のぐあいが悪くないか食べ物の好みが変わったりしないか
2. 食道ガン……食べ物や水を飲みこむときに胸につかえる感じがしないか
3. 結腸ガン、直腸ガン……便秘と下痢をくり返していないか便に血液や粘膜が混じったりしないか
4. 肺ガン、喉頭ガン……せきが長引いたり、たんに血が混じったりしていないか
5. 舌ガン、皮膚ガン……治りにくいできもの、潰瘍がからだのどこかにないか
6. 子宮ガン……おりものが出たり、不正性器出血がないか
7. 乳ガン……乳房のなかにしこりが触れることはないか
8. 腎ガン、膀胱ガン、前立腺ガン……尿の出が悪くなったり、尿に血液が混じったりしないか

— 日本対ガン協会制定 —