

Title	癌化に関わる分子のストレスシグナル伝達及び細胞接着における役割 : 癌研究への1つのアプローチ
Author(s)	南, 康博
Citation	癌と人. 25 P.23-P.24
Issue Date	1998-03-31
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23873
DOI	
rights	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

癌化に関わる分子のストレスシグナル伝達及び 細胞接着における役割：癌研究への1つのアプローチ

南 康 博*

私が医学部を卒業するころは、いわゆる癌遺伝子ハンティングの真っ盛りの時期であり、また学生時代に読んだ岩波新書の“癌物語”の影響も手伝って、“これから癌遺伝子研究をアメリカで行うんだ”と当時意気込んでおりました。卒業前に幾つかの海外の有名な研究室に手紙を出してみましたが、どこの馬の骨か判らぬ輩を採用するはずもなく、私の無謀な夢はまたたくまに打ち砕かれてしまいました。ところが私にも運が向いてきたようで、学生時代の恩師の紹介で卒業後すぐに米国国立衛生研究所のKlausner博士（現、米国国立癌研究所所長）の研究室に留学することが出来ました。当時Klausner博士の研究室では、鉄代謝の分子生物学的研究及びT細胞抗原受容体の生化学・細胞生物学的研究が活発に行われておりましたが、私はT細胞抗原受容体を介するシグナル伝達の研究を開始致しました。この留学が私とリンパ球のつきあいのはじまりで、それ以来今に至るまでそれなりの良い交際(?)が出来ているのではないかと考えております。

約5年間の留学を終え、好運にも大阪大学細胞工学センターの谷口維紹教授（現、東京大学医学部免疫学教室教授）のもとで研究を行うことが出来ました。谷口研究室では、インターロイキン2 (IL-2) 受容体を介するシグナル伝達、特にT細胞の増殖機構を研究しておりました。その結果、チロシンキナーゼをはじめとする細胞内シグナル伝達分子及び細胞周期制御分子の

リンパ球増殖過程における役割について学ぶことが出来ました。後述しますように、この経験はその後私が癌研究へ進むにあたり大きな支えとなっております。当時より谷口研究室では、インターフェロン遺伝子の発現制御に関わる分子についても活発に研究が行われており、特にIRF-1と呼ばれる転写制御因子が“癌抑制遺伝子”として機能すること、ならびにIRF-1遺伝子の欠損、不活性化が白血病・MDS患者において高率にみられることが明らかとなり、IRF-1遺伝子の話題で研究室は多いに沸いていたのです。このような状況も刺激になり、神戸大学に移ってからはこれまでの経験を踏まえて少しでも癌研究に繋がる仕事を行いたいと思っておりました。

さて神戸では、まず癌原遺伝子産物としても知られているSrcをはじめとする非受容体型チロシンキナーゼ (PTKs) に注目致しました。T細胞の増殖を引き起こすサイトカインであるIL-2によるシグナル伝達において、一連の非受容体型PTKsが重要な役割を果たしていることが次第に明らかとなりました。面白いことに、細胞死 (アポトーシス) を引き起こす細胞外のストレス (紫外線・放射線照射や過酸化刺激など) による細胞内反応においても重要であることが判ってきました。非受容体型PTKsには多くの種類がありますが、いずれも細胞内の様々な蛋白質のチロシンというアミノ酸をリン酸化することが知られています。最近になっ

* 神戸大学医学部第一生化学講座 平成8年度研究助成金交付者

て判ってきたことですが、細胞外ストレスの種類によって、異なる非受容体型PTK (s) が活性化されますが、その役目は細胞死を促進したり抑制したりと多様です。癌の治療に用いられる制癌剤や放射線照射も、正常細胞、癌細胞いずれにとってもストレスと考えることが出来ます。私共の最近の研究から、制癌剤によってリンパ球の細胞死が引き起こされる場合にも、ある非受容体型PTKが特定の制癌剤による細胞死誘導過程において促進的に働くことなど明らかになってきました。癌治療の目標の一つは、正常な細胞にはなるべく影響を与えず、癌細胞を選択的に殺すことです。そこで例えば、もし正常細胞と癌細胞で発現量が異なるPTK (s) があれば、制癌剤をうまく選ぶことによって癌細胞をより選択的に殺すことが出来るのではないかと考えております。

これらに加えて現在私が注目しているのは、細胞増殖あるいは細胞周期の調節に関わる分子

群です。私共が研究室で培養している（飼っている？）リンパ球は、多くの場合それぞれの細胞がばらばらに増えており、通常は細胞同士が強くひっつき合って塊を作ったりするようなことはありません。ところが、この細胞に細胞増殖あるいは細胞周期を調節する分子（群）をたくさん作らせるようにすると、非常に強い細胞凝集がみられるようになります。まだこの現象と癌との関連は判りませんが、例えばB細胞系の悪性リンパ種が、リンパ組織やそれ以外の浸潤組織内において塊（細胞凝集塊）を作って腫瘍増殖していくことを考えると、ひょっとすると何らかの関係があるのかも知れません。今後このような可能性についても検討して行きたいと思っています。

最後に、本研究にたいして（財）大阪癌研究会より頂きました助成金に心より感謝致します。

