

Title	プリン体生合成の酵素遺伝子と抗癌剤
Author(s)	板倉, 光夫
Citation	癌と人. 1996, 23, p. 37-39
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23912
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

プリン体生合成の酵素遺伝子と抗癌剤

板倉 光 夫*

「癌である」と診断されると、一般的に「外科的手術をする」、「放射線照射を行う」、あるいは「抗癌剤を投与する」という選択の判断を下すことになる。もう少し将来的には、「癌の遺伝子治療を行う」という選択肢ができるかもしれない。癌の遺伝子治療に期待もするが、研究者としては、その道が必ずしも容易ではないものと予測している。一方で抗癌剤は、実際に癌の治療に用いられて相当の効果を挙げている。空想 (fantasy) は、実現の可能性の無い事柄を夢見ること、夢 (dream) は、実現可能な事柄を何とか現実のものとする科学者の考えとすると、分子生物学的な方法論を用いた抗癌剤は、夢の部類に入る。

プリン体の新生 (de novo) 生合成経路は、細胞の分裂と増殖に必須で、DNAやRNAの材料を細胞に供給する経路である。DNAやRNAの量が少なくとも2倍にならなければ一個の細胞が二つの細胞に分裂することが出来ない訳だから、プリン体のde novo生合成経路を阻害する物質を発見すれば、増殖阻止に働き抗癌剤として機能することが容易に想像される。細胞が二つに分裂する時には、プリン体だけでなく、ピリミジン体も2倍に増加しなければならないし、蛋白も細胞の種々の膜も2倍に増加しなければならない。この理屈では、細胞の増殖は、de novo生合成のどの経路を止めても阻止できることになる。問題は、そこの一点がbottle neckになっていてそこを抑制したら、その経路全体を効率よく阻止出来ること、非増殖期にある細胞には、障害を与えない等の条件を満たさ

なければ、生体に副作用を示すことになる。

プリン体のde novo生合成経路は、この経路に特異的な最初の反応を触媒するアミドホスホリボシルトランスフェラーゼ (amidophosphoribosyltransferase, 以下ATaseと略す) の段階で律速されている。つまり、この酵素の活性の高さに応じてプリン体のde novo生合成経路を介して細胞内に供給されるプリン体の合成量が決まると考えられている。言い換えると、ATaseの段階は、プリン体の供給のbottle neckとなっているのである。この理由から、ATaseに対する拮抗剤を新しい抗癌剤として開発するために、ATaseに対する生化学者の興味と熱意は決して小さなものではない。しかし、それにも関わらず、ATaseは、以下の述べるように、その酵素の精製と遺伝子クローニングに抵抗した酵素であった。

いささか個人的な経験にたち至るが、私が東京大学の附属病院第一内科 (織田敏次教授、現日赤医療センター名誉院長) に入局し、尾形悦郎教授 (現癌研病院院長) の研究室に入れて頂き、研究室のほぼ全体がカルシウム代謝の研究に専念する時に、私の道は尾形悦郎教授の別の研究フィールドであったプリン代謝を研究することになった。米国ノースカロライナ州のDuke大学のProf. Wyngaardenの開いた研究室に留学し、Prof. Edward Holmes (現在のPennsylvania大学の内科のchairman) のもとでヒト胎盤からATaseの精製を試みることとなり、蛋白精製の苦難の道を迎えることになったのは1976年のことである。結果としては、私の力不足で

* 徳島大学医学部臨床分子栄養学(大塚)講座, 平成5年度研究助成金交付者

ATaseの部分精製に至ったに過ぎないが、その課程でこの酵素が分子酵素で不活化される iron-sulfur 蛋白で、マウスの生体の中でも小分子量活性型と大分子量不活性型（後の遺伝子クローニングにより、2量体と4量体であることが判明）で転換することを見いだした。約4年間の留学の後、筑波大学臨床医学系代謝内分泌内科（山下亀次郎教授）に職を得てからの5年間に、プリン代謝の調節機序を、代表的な異化の状態と考えられる副腎摘除ラット、代表的な同化の状態と考えられるラット再生肝やインスリン刺激下の初代培養肝細胞で検討し、さらにラットに対する glucagon や cAMP の投与で肝臓のプリン体の de novo 生合成速度が調節されることを研究した。

癌の治療の標的となる ATase を遺伝子レベルで研究することは、私と Prof. Edward Holmes の共通の夢で、最初の米国留学から5年経った1985年に再度のお招きを頂いて、今度は分子生物学の方法で ATase を研究する目的で再度米国で1年を過ごした。Chinese Hamster の ATase 欠損株に大腸菌と枯草菌の ATase の遺伝子を導入し補充するいわば遺伝子治療のモデル実験を行った。この経験が後に代謝内分泌疾患を遺伝子レベルで研究する寄附講座設立に携わるという私の人生を大きく変えることになった。

日本に帰ってからさらに4年間、分子生物学の方法を用いて「ATaseの遺伝子を求める戦い」を、「糖尿病の遺伝子治療法の開発」と平行しながら続けた。当時筑波大学の大学院博士課程の学生で現在臨床分子栄養学（大塚）講座助手の山岡孝君が中心となり、卓越した生化学的手法でついに、1989年に、ラット ATase の N-末端のアミノ酸配列の約16個を確実に決めるという快挙を成し遂げてくれた。1990年4月からは、臨床内科医の私が予測もしなかった徳島大学医学部寄附講座で分子生物学的方法を用いて代謝内分泌の分野の研究を推進することになり、時代の波に翻弄されながら、新しい研究室で「糖

尿病の遺伝子治療」や「癌における遺伝子変異の検出」の研究と同時に「ATaseへの戦い」を続けた。この戦いに加わった現助手の岩花弘之君が中心となり、PCRと山岡君の決めたラット ATase の部分アミノ酸配列の両者から1992年の夏、ついにラットの ATase の cDNA の全塩基配列を決定し、引き続いてヒトの ATase の cDNA の配列を1993年にかけて決定し発表した。

米国の Prof. Howard Zalkin 等が chicken の ATase の配列を発表した論文に、既にヒトの ATase の遺伝子をクローニングしたと書かれていたことから、この戦いは最後の一瞬の差で我々が哺乳動物とヒトの ATase の遺伝子クローニングに関して initiative をとったことになる。誰が一番にクローニングするかは、science の本筋ではないけれども、それでも二番煎じでは、世の中が認めない“rule of the game”の中で、私共の素人集団がこつこつと進めてきた研究の歴史の中で、若い有能な研究者達の貢献でヒトの ATase の遺伝子がクローニングできたことに感慨を覚えないはずはなかった。私が米国に行って ATase の研究を始めてから18年が経過していた。

さて、本題の抗癌剤の開発に向けて、ATase の酵素蛋白を酵素活性のあるまま多量に作り、阻害薬を探索することも一つの研究方向であるが、分子酵素により破壊される iron-sulfur 蛋白を酵素活性を保持したまま産生することは難しい。そこで、私共が挑んだのは、ATase の mRNA の細胞周期依存性の発現と ATase の mRNA に対するアンチセンスデオキシオリゴヌクレオチドを用いる抗癌作用の研究である。

ATase は、G₁S 期に G₀ 期の約5倍の mRNA を細胞周期依存性に発現し、ATase の mRNA に対するアンチセンスデオキシオリゴヌクレオチドは、増殖速度の早い癌細胞に対して強い増殖抑制効果を示し、非増殖期の正常細胞に対しては、全く増殖抑制を示さないという、抗癌剤として理想的な性質を有することが明らかになった。

つまり、ATaseが抗癌剤の標的となることが証明されたのである。

通覧すると、私が1976年に米国で始めた研究が、19年経って漸く抗癌剤の開発という段階にさしかかってきた。私とその周囲の極少数しか知らない地道な歩みの先に、癌撲滅に向けて貢献できるかもしれないという可能性が見えてきたという事実は、このような基礎研究を長く支える強い体制が必要であることを示している。ATaseを標的とする抗癌剤開発の研究は、漸く途に付き始めたばかりであるが、これは、fantasyではなく、実現可能なdreamとして、私共

の目前に広がっていると思うのは、私個人の妄想に過ぎないのではないと確信している。それぞれの研究者の周囲には相応の苦勞の歴史があるに違いないが、何としてもATaseの物語をhappy endingにするには、まだまだ研究を積み重ねる必要があると自戒しつつ、若い力がさらに本質的な研究を発展させてくれることを願っている。小さな研究者のひとりとしてこれまでの研究への御支援に感謝申し上げると共に、今後の更なる御支援をお願い申し上げる次第である。

