

Title	Mob1遺伝子による発生や発癌の制御機構
Author(s)	西尾, 美希
Citation	癌と人. 40 P.35-P.36
Issue Date	2013-05
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/24904
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Mob1 遺伝子による発生や発癌の制御機構

西尾 美希*

隣合う細胞同士が接触することによって増殖が抑制される接触抑制現象（コンタクトインヒビション）は古くからよく知られていました。この現象は正常な器官や個体を形成する過程で、また、傷などが治癒する過程で重要となります。接触抑制現象を無視して増殖し続けること（コンタクトインヒビション障害）は悪性腫瘍細胞の大きな特徴のひとつでもあります。しかしながら、この現象はよく知られていたにも関わらず、これまでその分子機構はほとんどわかっていませんでした。近年、この現象を紐解く鍵経路として Hippo 経路というシグナル経路が注目されるようになってきました。

Hippo 経路はこれまでにがんとの関わりがよく解析されている他のシグナル経路よりもずいぶん遅れて発見された新しいシグナル経路です。Hippo 経路はショウジョウバエにおいて初めて報告され、この経路を構成する分子に異常があると劇的な器官のサイズ変化や腫瘍の形成が引き起こることから、さらに注目されるようになってきました。ヒトがん患者では早期からこの Hippo 経路を構成する分子のたんぱく質発現低下や遺伝子変異などの異常がみられ、がんの進行とともにその異常の頻度が増加することなどが報告されています。また、Hippo 経路を構成するあるいくつかの分子の遺伝子を変異させたマウスにおいて、がんの発症が報告されていることから Hippo 経路はがんの発症やその進展に重要であることは間違いないと思われる、これからのがんの治療の新たな標的となる期待されます。

Mob1 はこの Hippo 経路を構成する分子の一つです。これまでに Mob1 は様々なヒトの悪性腫瘍において高頻度にたんぱく質発現低下があることやその発現低下の程度は腫瘍の進展や

転移と関係があることなどの報告があることから、がん抑制遺伝子候補として考えられていました。しかしながら、生体における Mob1 の機能はほとんど報告がされていないことから、生体での Mob1 の機能に注目し、研究を始めました。

はじめに Mob1 の生体における生理作用や Mob1 の破綻（異常）による腫瘍の発症などを探るため全身で Mob1 遺伝子を欠損するマウスを作製しました。全身で Mob1 を完全に欠損するマウスは生まれてこなかったことから、Mob1 は個体の発生に重要であることを見いだしました。また、Mob1 完全欠損マウスは生まれてきませんでしたが、Mob1 を部分的に欠損したマウスは生まれてくるため、このマウスを長期観察したところ、すべてのマウスで皮膚がんを発症しました。その他にも骨肉腫、線維肉腫、肝がん、乳がん、肺がん、唾液腺癌などの腫瘍もみられ、Mob1 ががん抑制遺伝子として作用することを見いだしました。

すべてのマウスで皮膚がんが観察されたため、次に皮膚上皮特異的 Mob1 完全欠損マウスを作製し、皮膚における Mob1 の役割について検討しました。このマウスでは細胞増殖亢進、細胞死抵抗性、接触抑制障害、前駆細胞増加と自己複製能亢進、中心体の増加が観察されたことから、これらのことが腫瘍の発症や加速に関与していると思われます。また、Mob1 部分欠損マウスでみられた皮膚がんを詳しく観察すると皮膚のなかでも外毛根鞘に由来する外毛根鞘がんであることがわかりました。そこでヒトの外毛根鞘がん組織において、Mob1 と Yap1 (Hippo 経路の下流分子) の発現を検討したところ、症例の約 7 割で Yap1 の発現異常を、約 5 割で Mob1 の発現異常が観察されました。

これらのことから、Mob1 を含む Hippo 経路分子がこれまで原因が不明であった外毛根鞘がんの原因遺伝子のひとつであることを特定することができました。

現在、皮膚以外の組織における Mob1 の機能を検討中であり、今後、Hippo 経路が外毛根鞘がんを含む様々な腫瘍の新たな治療標的経路となる可能性を期待してさらに研究を行なって

いきたいと思えます。

最後になりましたが、本研究の遂行にあたり大阪癌研究会より貴重な研究助成金を賜りましたことを深く感謝するとともに、貴財団の益々のご発展を心よりお祈り申し上げます。

*九州大学生体防御医学研究所
平成 23 年度一般学術研究助成金交付者