

特別講演

主催 埼玉医科大学卒業教育委員会 ・ 企画 埼玉医科大学病理学教室

平成15年3月7日 於 埼玉医科大学第五講堂

がんはどこまで分かったのか？
— 発癌の仕組みの解明と新しい治療の試みを目指して —

佐谷 秀行

(熊本大学医学部腫瘍医学講座)

I. 細胞周期チェックポイントと発癌

高等生物の組織構築は体細胞の複製と分裂が正確に行われることによって維持されており、そのステップは多くの分子の共同作業によって厳密に制御されている。遺伝子や染色体に変化が生じた場合、細胞は複製あるいは分裂をはじめ前に一時的に細胞周期を停止しその修復を試みる。そして、損傷が修復出来た場合は複製・分裂を再開するが、修復不可能な場合は細胞死を誘導することにより、損傷細胞を組織から除去する作業が行われる。このステップを一般にチェックポイントと呼び、個体が正常な組織構築を維持するための重要な機構として機能している。近年、細胞の腫瘍化及び悪性化はこのような細胞周期におけるチェックポイントを構成する分子の機能不全が原因となって生じることが明らかになってきている。

II. 細胞周期のアクセルとブレーキ

細胞周期を回転させるエンジンとなるのは、サイクリンと呼ばれるタンパクとそのサイクリンによって活性化されるサイクリン依存性キナーゼ (cdk: cyclin-dependent kinase) の複合体である。G1期からS期への移行の引き金を引くのはサイクリンD / cdk4 (あるいはcdk6) の複合体であり、その発火によってサイクリンE / cdk2複合体の活性化がおこり、細胞は本格的にS期に突入することになる。その後サイクリンA / cdk2の活性化により細胞はS期からG2期へ移行し、サイクリンB / cdc2 (cdk1とも呼ぶ) の活性化によって細胞はM期へ進むことができる。M期の後半からサイクリンB / cdc2の活性は消失しはじめ、G1期ではすべてのサイクリン / cdkの活性は消失する。サイクリン / cdkの時期特異的活性化機構によりさまざまな細胞内タンパクがリン酸化を受けることによって細胞周期が回転することがわかっている。この

複合体の機能を亢進させるシグナルは細胞周期を回転させるアクセルとなり、逆に複合体の機能を抑制するシグナルはブレーキとなる。遺伝子や染色体に損傷が生じると、これらブレーキに相当するシグナルが活性化され、細胞周期は一時的に停止する。これがチェックポイントの仕組みである。

遺伝子に生じた変化はG1期からS期に移行する時期 (G1チェックポイントとよぶ) 及びG2期からM期に移行する時期 (G2チェックポイント) においてチェックを受け、染色体に生じた異常はM期 (Mチェックポイント) にチェックされることが分かっている。また、S期ではDNA合成が終了するまでは決して分裂期に入らないように制御されている (Sチェックポイント)。

アクセル及びブレーキに相当する分子に異常が生じると、チェックポイントの制御が崩れ、DNAや染色体に異常が生じて細胞周期が停止せず、様々な遺伝子に連鎖的に変異が生じる。変異が高い頻度で起こるようになった細胞は、様々な形質変化を生じることになり、生存に有利な細胞が残存、成育することになる。これが細胞の悪性化の基本的なステップであると考えられている。ブレーキとなる分子の代表としてはp53遺伝子など癌抑制遺伝子と呼ばれる一連の分子があり、アクセルにはras遺伝子など癌遺伝子が働いている。癌細胞では悪性度に応じて、多くの癌抑制遺伝子や癌遺伝子に変異が生じ、複数のチェックポイントに障害が起こることが分かっている。

III. チェックポイント異常と腫瘍治療へのアプローチ

癌が多く遺伝子の異常によって発生すること、更に組織型の違いによって変化する遺伝子が特徴的に異なることが明らかになりつつある。このことは、癌治療の標的分子を絞り込むことの難しさを示す重要な所見である。しかし、このように分子背景の異なる癌でも、「チェックポイントの異常」という共通の性質が存

在する。すなわち、チェックポイント異常が腫瘍を発生させる最大の原因であると同時に、正常細胞と癌細胞を明確に区別できる形質変化であると考えることができる。

過去及び現在において行われている多くの抗癌剤や放射線による抗腫瘍治療は、癌細胞がチェックポイントに障害を持つという性質を期せずして利用したものであることが最近の分子生物学的解析によって分かってきた。つまり、薬剤や放射線によってDNAや染色体に傷を与えると正常の細胞ではチェックポイントが作動し細胞周期は停止するが、癌細胞においてはチェックポイント障害があるため傷を持ったまま次の周期に突入することになる。特にほとんどの癌細胞ではG2期チェックポイントに障害があるため、染色体に傷を持ったままM期に突入し、その結果として多くの細胞に細胞死が誘導されることが分かってきている

(分裂死と呼ぶ)。つまりこの「チェックポイント乗り越え」による細胞死誘導こそが抗腫瘍治療の重要なメカニズムとなっているのである。

しかし私達の最近の結果では、このようなG2期チェックポイント乗り越えが生じても、それに続くM期チェックポイントが障害されていると、逆に分裂死は生じず治療に抵抗性を示すことが明らかになった。DNA損傷を持ったままG2チェックポイントを乗り越え、その後分裂死を逃れて生存した細胞では、むしろ染色体転座やテロメア付加などの染色体構造変化が増加し、腫瘍細胞の性質を大きく変化させるきっかけを与えることになり、治療は逆に細胞を悪性化させる刺激となる可能性がある。今後は、チェックポイントシグナルを分子レベルで理解した上で適切な治療が行なわれるべきであろう。

(文責 清水道生)