

癌の発生を未然に防ぐ

Aborting the birth of cancer

Ashok R. Venkitaraman



細胞は、発癌性の刺激により引き起こされる制御されない分裂を感知して停止させることができるのだろうか。異常な分裂はDNA損傷に対する細胞応答を引き起こすことがあるという証拠が得られたのを考えれば、どうやらこれは可能らしい。

Nature Vol.434(829-830)/14 April 2005

なぜヒトの癌の発生頻度はもっと高くならずにすんでいるのだろうか。我々の体をつくる膨大な数の細胞の1つ1つは、変異すると細胞増殖が制御されなくなってしまうような遺伝子を多数もっていて癌細胞になりやすいというのに、なんとも不思議である。だが、ある直観的な、何十年も前から変わらず一目置かれてきた考えがある。癌遺伝子の不適切な活性化といった、癌を促す(発癌性の)刺激によって異常な細胞分裂周期が引き起こされると、正常な細胞は何らかの仕組みでこれを察知し、抑え込むことができるというのだ。だが、どうやって細胞がそうできるのかは今もってつかめていない。

Nature 4月14日号のp. 864とp. 907でBartkovaたち¹とGorgoulisたち²は、癌遺伝子が細胞分裂周期をどんどん進めると、DNA複製(分裂に備えてゲノムを正確にコピーする過程)に伴うDNA損傷が引き起こされることを示す証拠をあげている。こうしたDNA損傷は、増殖続行を阻む障壁となる。これらの知見から鮮明に見えてくることもある。つまり癌の進行には、異常を起こした細胞がDNA複製の際の損傷監視機構を働かなくさせる必要があるということだ。この成果は、ゲノムの不安定性と癌の進化(つまり悪性化)との密接な関連性を説明するうえで役立つだろうし、また、癌発生の仕組みを解明するための理論的枠組みに幅をもたせてくれるだろう。

逸脱した細胞分裂を阻止する仕組みが存在することは、早くは20年以上前の観察結果から得られていた。培養していた正常細胞の増殖が、ウイルス由来の癌遺伝子によって止まってしまったのである^{3,4}。やがて、癌遺伝子の引き起こす増殖を抑え込むには、腫瘍抑制因子タンパク質であるp53やARFが非常に重要であることが明らか

かになった^{5,6}。これらの腫瘍抑制因子の活性化は、過度の増殖刺激や酸化ストレス、組織内微小環境からの適正なシグナルの消失などといった、すべてが発癌性刺激によって引き起こされるさまざまなものに起因するとされた⁷。腫瘍抑制因子が活性化すると、細胞は休眠状態になる(老いる)か、「(アポトーシス)により)自殺する。ところが、ヒトの癌発生時における増殖に対してこうした拘束作用が働いていることを示す証拠はなかなか見つからなかった。

そういう状況のなかで今回BartkovaたちとGorgoulisたち^{1,2}は、ヒトの癌検体を調べ、異常な細胞分裂に制約をかける仕組みがもう1つ考えられると発表したのである。彼らは、肺や膀胱の腫瘍から抽出した初期病巣検体で、DNA損傷(特にDNA二本鎖の切断)に対する細胞の反応が活性化していることを示した。この証拠には、ATMもしくはChk2の活性化型の存在も含まれている。これらは、二本鎖切断に反応する酵素カスケードに関与する因子類である⁸。注目したいのは、これらのマーカー因子が前癌段階の病巣で検出されたことだ。こうした部位では癌遺伝子が異常な分裂を引き起こす証拠が得られているが、進行した癌に典型的な諸変化を示す証拠はない。マーカーが見られたことから、DNA損傷反応(DNA-damage response; DDRと略)は発癌のごく初期の段階で活性化されると考えられる(図1a)。さらに、正常に増殖している上皮細胞や炎症性病巣ではマーカーが見つからなかったため、これらのマーカーによって異常な細胞周期と正常な細胞周期を識別できることになる。

これらの観察結果を実証かつ拡張するため、両研究チームは組織培養細胞で細胞周期制御因子であるサイクリンE

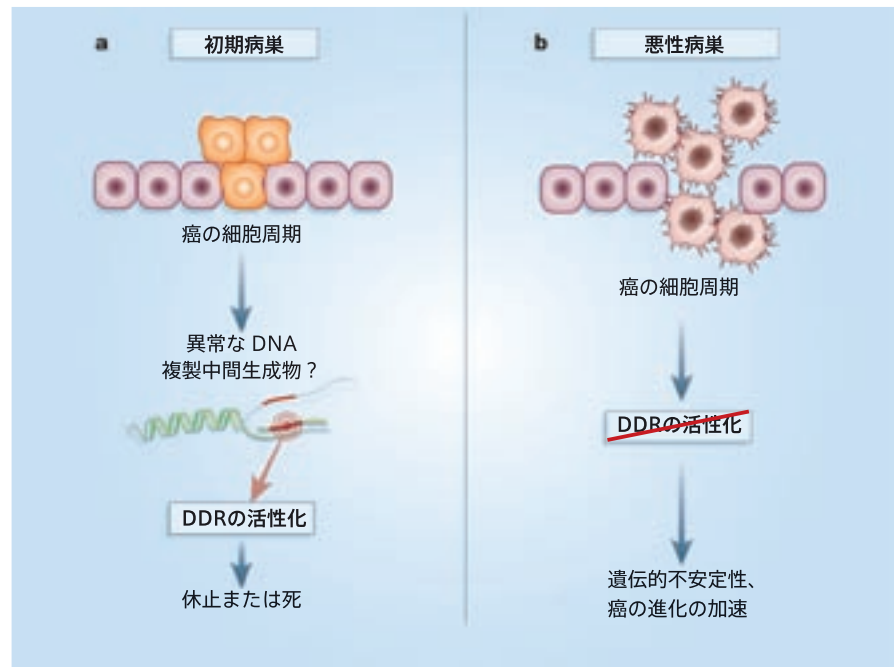


図 1 細胞分裂の暴走を察知し抑止する。

a : Bartkova たち¹と Gorgoulis たち²が提出した証拠によると、初期の癌病巣では発癌性刺激によって細胞分裂周期が発動され（これを「癌の細胞周期」という）、その結果起こる異常な DNA 複製のために細胞には DNA 損傷反応（DDR）が引き起こされる。これらの異常の実体は不明である。その後 DDR は細胞増殖を休止させるか細胞死を引き起こす。これによって、発癌時に DDR を抑制するような選択圧がかかるのかもしれない。b : したがって、悪性病巣への進行には DDR の不活性化が伴っている可能性があり、この不活性化が次に、遺伝的不安定性を生み出して癌の進化を加速させるのだろう。癌の細胞周期と正常な細胞周期を DNA 複製レベルでどう識別できるかは、重要だが未解明の問題である。

などの癌遺伝子を過剰発現させたり¹、あるいはヒトの皮膚片を免疫不全マウスの背中に移植して成長因子で皮膚細胞の増殖を亢進させたり²した。どちらの場合も、*in vitro* 条件下で異常な細胞周期により DDR が誘発される。これは腫瘍抑制因子 Rb が不活性化されることでも起こる。Rb はふだんは細胞周期の始まりを見張っていることから、癌細胞に無制御の分裂を引き起こすような多数の変化によって DDR が始動するのではないかと考えられる。

DDR は細胞分裂を停止させ、アポトーシスを引き起こすことができる⁹。それぞれの研究チームによれば^{1,2}、発癌に際しては細胞がこの障壁を乗り越えねばならず、そのため p53 もしくは DDR に関与する他の因子を不活性化に向かわせるような選択圧が生まれるのだという（図 1b）。言い換えると、遺伝的な不安定性を引き起こす、つまり変異率を上げて癌の進化を加速させるということだ。この観点からすると、遺伝的不安定性とは、発癌初期の間に無制御な分裂に対する障壁が崩れ、それに伴って生じる回避不可能な副産物である。

この考え方にはいくつかの疑問がある。そのうち最も重要なのは、前癌段階の細胞の異常な分裂周期（正常な組織で起こる分裂の速さとは違う）がどうやって DDR を引き起こせるのかという疑問だ。2つの研究チームの考えでは^{1,2}、その引き金には DNA 複製の「ストレス」が関係しているという。この説だと、生理的刺激ではなく異常な刺激によって活性化された複製装置は、通常と違うふるまいをすることになる。この裏づけとして両チームは、*in vitro* もしくは組織中で発癌性刺激による増殖が促進されると、複製に異常が起きる証拠を示している。たとえば特に、両チームは、初期癌細胞のゲノムの「脆弱部位」で、対立遺伝子の不均衡（染色体の転位や欠失を意味する）が頻繁に起こることを見つけた。これらの部位は本来、DNA 複製装置で次々になされる複製に抵抗性をもつと考えられている。

この考え方という複製の「ストレス」とはやや漠然としたものである。今の段階で必要なのは、DNA 複製を起こす生理的刺激と異常な刺激との違いをじっくり探るこ

とだ。DNA複製の開始の仕組みについては、単純な「オン・オフ」概念が主流を占めている。この概念では、大事な酵素類（サイクリン-CDK複合体）が「オフ」のとき複製装置はDNAに乗っており、これらの酵素類が「オン」に切り替わると活性化される。また、より複雑な調節回路についても分かっている¹⁰。増殖を促進させる刺激の特性や強さは、サイクリン-CDK複合体や別の重要な酵素である後期促進複合体（APC）のさまざまな活性レベルにより調整され、DNA複製装置の組み立てや作動に影響を与える。発癌性刺激はこれらの回路を乱して複製を暴走させている可能性がある^{11,12}。

しかし、異常な複製がいったいどうやってDDRを引き起こすのかは、いっこうに明らかでない。癌の細胞周期に入ると、一本鎖DNAなどの正常な中間生成物を過剰に作り出すか、あるいは二本鎖切断などの異常構造を生じるか、それともDDR活性化の閾値を下げるのかもしれない¹³。その引き金となる出来事を突き止めれば、正常な細胞周期と癌の細胞周期のどこが違うかを解明するのに役立つはずだ。

別のシナリオも考えられる。分裂中の細胞では、DNA塩基に対する酸化的変化といった問題によって複製が頻繁に阻止される¹⁴。こうした問題が解消されないと、複製が立ち往生して異常なDNA中間生成物が作られ、これがDDRを引き起こす。つまり、正常な細胞周期と癌の細胞周期とのもう1つの違いを、DNA塩基の損傷を増やすような代謝的变化に関係づけられないだろうか。たとえば、癌遺伝子*Myc*の過剰発現は活性酸素種の生成につながる¹⁵。Bartkovaたち¹は、*in vitro*で癌遺伝子に誘発されるDDRには抗酸化物質がほとんど影響を及ぼさなかったとしている。だが、組織培養は*in vivo*に比べて高酸素圧の条件下にあることを考えると、活性酸素種の関わりを完全に除外するのは時期尚早だろう。

その土台にある仕組みが何であれ、複製「ストレス」がDDR活性化の引き金だとすれば、DNA複製中にゲノムの完全さが保たれるよう監視する腫瘍抑制因子ネットワークに注目が集まる¹⁶。このネットワークには、DDRに際して細胞周期チェックポイントを強化するATMやATR、Chk2、p53の他に、より直接的に複製の阻害された部分の処置にかかわるファンコニ貧血タンパク質や乳癌素因タンパク質のBRCAとBRCA2¹⁷が含まれる。ここ

で取り上げた種々の案は、発癌性刺激が選択圧を生じて腫瘍抑制因子ネットワークを抑制してしまうことを示唆している。逆に言うとこれらの案は、遺伝性変異によって癌になりやすくなる理由を説明する助けにもなるだろう。変異がネットワーク成分に作用することで、細胞分裂の暴走を阻んでいる障壁が下がるというわけである。こうした腫瘍抑制因子の癌への関わりについては予想と完全に一致しておらず、今後さらに細かく解明されているような気配である。

同じ号の*Nature*には、違った切り口の興味深い成果も報告された。それによると、BRCA2欠損細胞（DNA複製の立ち往生に対処できない¹⁸）にDNA修復の抑制物質を使って複製を遮るDNA損傷を大量にため込ませると、この細胞を死滅させられるという^{19,20}（4/14号pp. 913, 917）。同様の路線の研究で、DDR抑制因子を使って治療用放射線に対する癌の感受性を高められる可能性も示唆されている。しかしBartkovaたちとGourgolisたちの研究成果^{1,2}からみて、こうした治療的介入が、癌の細胞周期を感知して止める腫瘍抑制因子ネットワークに負担をかけすぎると、もしくは妨害してしまうとするなら、いずれの場合も非悪性細胞に対しても長期にわたる何らかの代価を支払わせてしまうことになるかもしれない。 ■

ケンブリッジ大学（英）、Ashok R. Venkitaraman

1. Bartkova, J. *et al. Nature* **434**, 864–870 (2005).
2. Gourgolis, V. G. *et al. Nature* **434**, 907–913 (2005).
3. Tarpley, W. G. & Temin, H. M. *Mol. Cell. Biol.* **4**, 2653–2660 (1984).
4. Franza, B. R. Jr, Maruyama, K., Garrels, J. I. & Ruley, H. E. *Cell* **44**, 409–418 (1986).
5. Kamijo, T. *et al. Cell* **91**, 649–659 (1997).
6. Serrano, M., Lin, A.W., McCurrach, M. E., Beach, D. & Lowe, S. W. *Cell* **88**, 593–602 (1997).
7. Lowe, S.W., Cepero, E. & Evan, G. *Nature* **432**, 307–315 (2004).
8. Shiloh, Y. *Nature Rev. Cancer* **3**, 155–168 (2003).
9. Kastan, M. B. & Bartek, J. *Nature* **432**, 316–323 (2004).
10. Diffley, J. F. *Curr. Biol.* **14**, R778–R786 (2004).
11. Ekholm-Reed, S. *et al. J. Cell Biol.* **165**, 789–800 (2004).
12. Tanaka, S. & Diffley, J. F. *Genes Dev.* **16**, 2639–2649 (2002).
13. Cox, M. M. *et al. Nature* **404**, 37–41 (2000).
14. Shimada, K., Pasero, P. & Gasser, S. M. *Genes Dev.* **16**, 3236–3252 (2002).
15. Vafa, O. *et al. Mol. Cell* **9**, 1031–1044 (2002).
16. Osborn, A. J., Elledge, S. J. & Zou, L. *Trends Cell Biol.* **12**, 509–516 (2002).
17. Venkitaraman, A. R. *Nature Rev. Cancer* **4**, 266–276 (2004).
18. Lomonosov, M., Anand, S., Sangrithi, M., Davies, R. & Venkitaraman, A. R. *Genes Dev.* **17**, 3017–3022 (2003).
19. Bryant, H. E. *et al. Nature* **434**, 913–917 (2005).
20. Farmer, H. *et al. Nature* **434**, 917–921 (2005).