



病因性ミトコンドリア 遺伝子変異によるがん細胞の 転移能の制御に関する研究

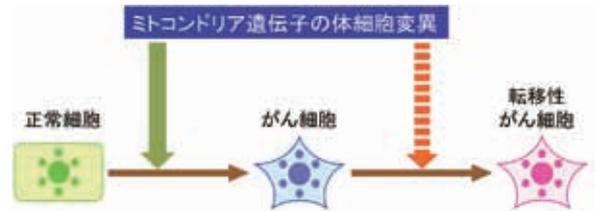
医学部 生命科学講座 腫瘍生物学 准教授
竹永 啓三

■研究内容

がんで死亡する原因の多くは転移が原因です。そのため「転移を制するものはがんを制す」と昔からよく言われ、世界中の多くの研究者が転移研究に取り組んでいます。私たちも、転移の克服ががんの治療にとって最大の課題と考え、そのメカニズムや転移抑制の方法などについての研究に取り組んでいます。また、最近ではがん細胞を取り巻く微小環境、例えば周りの正常細胞との相互作用や低酸素環境が、転移の亢進に関与していることが明らかになりつつあり、そのメカニズムについての研究にも取り組んでいます。一方、転移を予防あるいは予測することもがんの治療にとって極めて大切なことですが、これに関しては世界中の研究者の努力にもかかわらず、未だ際だって有効な予防法や予測法は発見されていないのが現状です。

■研究成果

私たちの体の細胞の中にある遺伝子には、細胞核中にある遺伝子と、ミトコンドリアという細胞内小器官中にある遺伝子があります。細胞核中の遺伝子の変異はがんなどの病気の原因になる場合があります。同じように、ミトコンドリア中の遺伝子の変異もミトコンドリア病などの病気の原因になることがあります。ミトコンドリアでは酸素を大量に消費してエネルギーを生産していますので、その副産物として遺伝子に傷をつける活性酸素種が多量に生産されます。そのため、ミトコンドリア遺伝子は核遺伝子に比べて突然変異が起こる頻度が5—10倍高いことが知られています。興味深いことに、がん細胞ではミトコンドリア遺伝子変異が高頻度に見られ、がん化との関連が示唆されてきました。しかし、がんの悪性化特に転移との関連については全く未知でした（図1）。最近私たちは、ミトコンドリア遺伝子中の病因性変異が、マウス由来のある種の培養がん細胞の転移を促進するという事実を世界で初めて見出しました。また、この病因性変異のために細胞内で活性酸素種の量が増加し、核遺伝子にコードされた転移関連遺伝子の発現が変化することが転移を促進する一因になっていること、活性酸素種を除去する薬剤（抗酸化剤）をがん細胞に作用させると転移が抑制されることも見出しました（図2）（Science, 320: 661-4, 2008）。



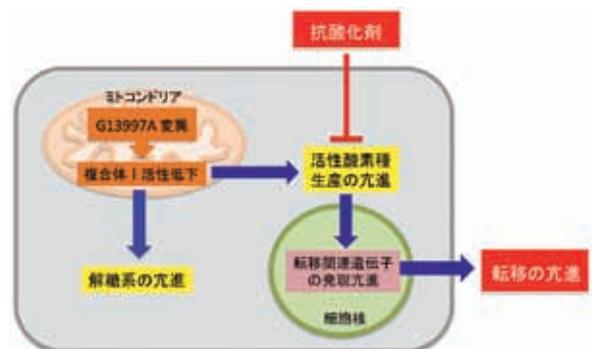
■図1
ミトコンドリア遺伝子変異のがん化と悪性化への関与の可能性

■この研究の意義

がんのミトコンドリア遺伝子中の病因性変異の有無を調べることで、そのがんが将来転移するかどうかを予測できる可能性が考えられます。また、この変異が原因で起きる活性酸素種の発生を抑制する薬剤が将来開発されれば、転移を抑制できる可能性もあるかもしれません。

■今後の取り組み

私たちが見つけたことがヒトのがんの転移にも当てはまるのかどうかは全く判っていません。また、どのような種類のミトコンドリア遺伝子変異が転移と関連しているのかも不明です。さらに、すべてのがんの転移のうちで何割くらいが病因性ミトコンドリア遺伝子変異で説明できるのかも未知です。そこで私たちは、ヒトのがんにおいてこれらの点を追及して行こうと考えています。もし、たとえ一部のがんにおいてでもその関連が明らかになれば、転移の予防や予測さらにはがん治療にとって非常に重要な知見になると思われます。



■図2
病因性ミトコンドリア遺伝子変異（G13997A）による転移能の亢進のメカニズムと抗酸化剤によるその抑制