

熱ショック誘導性新規がん抑制遺伝子の解析

金沢医科大学 医学部 腫瘍内科¹⁾、金沢医科大学 総合医学研究所²⁾、
金沢大学 子どものこころ発達研究センター³⁾、金沢大学 がん研究所 腫瘍制御⁴⁾
中島日出夫¹⁾、石垣 靖人²⁾、高田 尊信²⁾、小泉 恵太³⁾、川上 和之⁴⁾、源 利成⁴⁾、
元雄 良治¹⁾

がん温熱療法は化学療法や放射線療法との併用で抗腫瘍効果を増強させることから、補助療法の一つとして位置づけられているが、その分子機構は明らかにはされていない。熱刺激に対する生体の応答は熱ショック蛋白質（HSP）を中心として研究・理解されていて、HSP70やHSP90は癌細胞で発現が上昇し、その発現によって各種治療に抵抗性となる。HSP27の発現は前立腺がんの予後不良のマーカーである。また、HSPの発現を誘導する転写因子HSF1も癌化を促進する。したがってHSPは癌原遺伝子と認識され、温熱療法の抗腫瘍効果とそれにより癌細胞に誘導される既知のHSPの機能は相反している。この問題に着目して本研究では、熱ショックにより白血病細胞に誘導され、がん抑制遺伝子候補となる新規分子を同定した。この分子は進化の上で非常に良く保存され、哺乳類をはじめ、両生類、魚類、ショウジョウバエにも相同遺伝子が存在し、また、ヒトとマウス/ラットの間ではそのアミノ酸配列が98%以上一致している。この分子は消化器癌の進展に伴ってその発現が低下し、腫瘍細胞に強制発現させると増殖因子に対する反応が低下し、腫瘍の増殖を阻害する事から癌抑制遺伝子として機能すると推定される。ヒトにおいてこの分子は多くの組織に発現し、熱ショックによって誘導されるという特徴を持つ。今回、癌細胞におけるこの新規分子の病理学的・生化学的解析の結果を報告する。