

遺伝子を守ることは 生命を保つこと 発がん防御—そして 健康を維持してゆく

多少の紫外線・放射線を浴びても、私達は健康です。
遺伝子が傷ついても、それを治す力をもっているからです。
ところが、その治す力も危険な面をもっていて使い方がおかしくなると生命を落とすことも。
遺伝子の傷を治す力は、まわりの環境に応じて巧妙にコントロールされています。
立石先生はRad18という遺伝子の研究を通じてそれを明らかにしようとしています。

教育も研究も
社会貢献も

講師
立石 智 たていし さとし
tate@gpo.kumamoto-u.ac.jp

Profile
静岡大学理学部卒業、大阪大学大学院理学研究科博士課程修了。
理学博士
1990年、熊本大学医学部附属遺伝医学研究施設助手
2000年、熊本大学発生医学研究センター-器官形成部門助手を
経て、2003年より講師。
2009年、熊本大学発生医学研究所講師。

References
●立石 智、タンパク質のモノユビキチン化、生体の科学 Vol.69 No.5 2018.
●Tanoue, Y. et al., Differential roles of Rad18 and Chk2 in genome maintenance and skin carcinogenesis following UV exposure. J. Invest. Dermatol. 138, 2550-2557, 2018.
●Shimizu, T., Tateishi, S., Tanoue, Y., Azuma, T., Ohmori, H. Somatic hypermutation of immunoglobulin genes in Rad18 knockout mice. DNA Repair 50, 54-60, 2017.
●Gao, Y., Tateishi, S., Vaziri, C. A. Pathological Trans-Lesion Synthesis in Cancer. Cell Cycle 15, 3005-3006, 2016.

環境に応じて 躍動するRad18

様々な原因で、傷を受けてしまう私たちの大切な遺伝子。傷を残したままで遺伝子を増やそうとすると間違った情報が伝わってしまい、発がんや老化の原因になってしまいます。このため、私たちの体には、遺伝子の傷を治してから増やそうとする仕組みがあります。

「ところが実際には、自然な代謝により遺伝子は常に傷つけられています。このため、傷ついたままでも遺伝子を複製する必要があるのです」。こうするのは、遺伝子の損傷修復をテーマに研究する立石先生です。その複雑な修復と複製の仕組みに重要な役割を果たしているのが、Rad18というタンパク。立石先生はこのRad18を柱に研究を進めています。「危機的状況となった時に、Rad18は遺伝子が傷ついたままでも複製するように働きかけます。つまり、ある程度間違った遺伝子になるリスクを冒しても、細胞を増やして生体を維持することを優先するのです」。このメカニズムは、生体全体の利益を守ることができる、とても興味深いものだと言います。

がん予防と治療戦略 キーワードは「合成致死」

この遺伝子の修復の仕組みがもつ様々な性質は、発がんや、がんに対する治療戦略と大きく関係があると立石先生。「抗がん剤治療には限界があるのですが、その限界をどう突破するか。現在、世界的なキー

ワードとして、「合成致死」があります。たとえば、Aという遺伝子の異常でがんになった患者さんに対し、Bという遺伝子の機能を阻害することで、がん化した細胞だけが死ぬようにする作戦です。異常になった遺伝子をもつ細胞を、別の遺伝子の機能を邪魔することで死滅させるのが合成致死です。「発がんしやすいため短命のマウスの系統があります。これとRad18がないマウスを掛け合わせると、発がんを遅らせることができることがわかりました。まだその仕組みはわからないのですが、さらに別の修復遺伝子がないマウスを掛け合わせることで、この効果を高めることをねらっています。」と立石先生。

立石先生は、世界中の研究者との共同研究も積極的に進めています。「海外の研究者には、大きな研究費を糧にマンパワーを得る力があります。私はRad18を中心として遺伝子の修復研究のパイオニアとしての多くのデータや、熊本大学ならではのマウスを維持する充実した施設があります。足りないところをうまく補い、情報を共有してうまく成果を出す。争ってやるより、協力してやるという流れにしていけないといけません。合成致死という実務的成果と基礎研究の発展を世界と競争するのと平行して、世界との協働を目指す立石先生のスタイルです。

難病や老化にもかかわる インパクトある研究

立石先生が研究する遺伝子修復機構は、10歳以下で老人の特徴を示す「早老症」という難病とも深

くかかわります。実は細胞には、積極的に老化することで細胞のがん化を防ぐというシステムも備わっています。遺伝子の傷を治せない場合、がん化を防ぐと、細胞が積極的に老化を促進してしまう場合があるのです。立石先生は、早老症の一つであるコケイン症候群の治療を目的とした厚生労働省の研究班の一員として、難病の解決につながる研究に挑んでいます。「現在は、同じく早老症の一つである色素性乾皮症にも取り組んでいます。遺伝子の傷というと太陽の紫外線から受けるというイメージがありますが、実は私たちが普通に生活するだけで遺伝子が傷ついています。重篤なタイプでは、神経症状がでてしまうこともあります」。

難病だからこそ、患者さんどうしの助け合いが重要です。「難病の患者さんやその家族は、その病気を研究してくれる人がいないことが辛いと言われる。そしてそんな病気があることをもっと社会に知ってほしいと願っています」。利益を優先せざるを得ない企業では手を出しにくい難病治療薬の開発において、大学が果たす役割は小さくありません。「既存の薬を使ってできることも考えながら、他の大学と協力して少しずつ成果を出してゆきます」と立石先生。「損傷修復機構の研究は老化の問題ともかかわるので、難病だけではなく一般社会とも関係が深い、インパクトある研究ができるのではないのでしょうか」。

遺伝子の傷害を修復し、細胞周期、細胞死を調節することによる、発がん防御機構の解明

