



# 細胞増殖の神秘に迫る

## 喜多村・駒田 研究室～生体システム専攻



喜多村 直実 教授

われわれ人間は、約 60 兆個もの細胞からなっている。生物が生きていくうえで、細胞増殖を行うことは必須である。では、細胞増殖はどのようにしてコントロールされているのだろうか。

喜多村研究室では、HGF という細胞増殖因子と細胞増殖との関わりを研究している。また、細胞の異常に関わる病の治療薬として、HGF に可能性を見出し、HGF を医療分野で応用する研究にも手を広げている。本稿では、HGF から始まるシグナル伝達、HGF とがん細胞の発生との関連などの研究を紹介する。

### 細胞増殖因子とは

多細胞生物は、細胞が何度も分裂し、増殖を繰り返すことで個体を形成していく。この過程を発生という。増殖を繰り返してできた細胞がそれぞれの役割を果たすことで生命を維持している。

細胞増殖は発生以外の局面でも活発に行われている。組織中の細胞が新陳代謝する過程や、損傷を受けた細胞が修復される過程においても、細胞増殖がたえず行われている。

細胞増殖において重要な役割を果たすのが細胞増殖因子である。細胞増殖因子とは、細胞増殖の時期や頻度を常に厳しくコントロールしているタンパク質である。

細胞増殖因子は、対象となる細胞の外側から作用し、細胞内に細胞増殖に関する情報を与える。そのメカニズムについて説明しよう。細胞増殖因子は細胞内に直接作用せず、細胞膜上に存在する受容体と呼ばれるタンパク質を介して細胞に作用する。受容体は細胞膜を貫くように存在し、細胞外で細胞増殖因子の持つ情報を受け取り、それを細胞内へ伝達する働きをする。細胞増殖因子が受容体と結合すると、核内に増殖の情報が伝わり細胞分裂が始まるのである。

わざわざ細胞増殖因子が受容体を通じて細胞に作用するのは、これが細胞に直接作用できないからだ。細胞増殖因子を含め、細胞に作用するタンパク質のほとんどは親水性である。一方、細胞膜

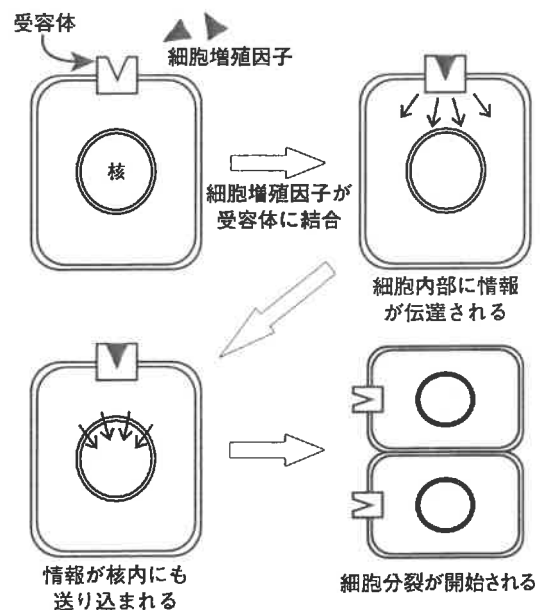


図1 細胞増殖を促す情報の伝達

は細胞内に取り込む物質の量を調整するために、脂質二重層と呼ばれる疎水性の構造となっている。そのため、親水性の細胞増殖因子は細胞膜を通過することができず、受容体を經由することで情報を細胞内に伝達するのだ(図1)。

細胞の増殖に関して重要な役割を果たす細胞増殖因子には、数多くの種類がある。その中でも、

喜多村先生が主に研究対象としているのは肝細胞増殖因子(Hepatocyte Growth Factor ; HGF)と呼ばれるものである。HGFは肝細胞の培養実験を通じて発見されたタンパク質で、肝細胞の増殖に深く関わっている。本稿では、喜多村先生がHGFを用いてどのような研究を行っているかを紹介する。

## 肝細胞増殖因子を用いた研究

先生がまず興味を持ったのは、人間の肝臓がもつ肝再生という能力である。人間の肝臓は自己再生能力を有している。肝臓を損傷しても、正常な肝細胞が全体の3分の1程度残っていれば、肝臓が完全に元の形に修復されるまでに細胞増殖を行うことができる。これが肝再生である。

肝再生の研究を始めるため、先生はHGFに着目し、詳しい性質を調べようとした。まず先生は、効率よく研究を進めるためにHGFを多量に入手することを考えた。ここで、先生がHGFを作製するために行ったのは、遺伝子のクローニングと呼ばれる手法である。

生体を構成するタンパク質は、HGFを含め、DNAの遺伝情報をもとにして合成されている。タンパク質の合成の際、まずDNAに格納された遺伝情報の中から、一個分のタンパク質の情報を核の中でメッセンジャーRNA(mRNA)と呼ばれる核酸に変換する。この過程を転写という。mRNAが核の外へ出ると、mRNAに転写された遺伝情報にしたがって、アミノ酸が配列されて、目的のタンパク質が合成される。この過程を翻訳という。

一方、mRNAに転写された情報から、同じ情報のみをもったDNAを合成することもできる。この過程を逆転写という。逆転写は、試験管内で人工的に行うことができる。これにより作られたDNAは相補的DNA(cDNA)と呼ばれている。cDNAは、細胞のもつ元の遺伝情報の一部だけを格納している。逆転写によってcDNAを合成して単離することを遺伝子のクローニングという。

遺伝子のクローニングによってcDNAをつくった後、cDNAを特定の核酸分子に組み込む。その核酸分子を複製すると、それに伴いcDNAも多量に作製できる。cDNAを組み込んだ核酸分

子を細胞に戻すと、同一の情報をもったmRNAが合成され、目的のタンパク質が作られる(図2)。以上の過程により、先生はHGFを多量に入手することに成功した。

次に先生は、HGFの体内での働きを調べるために、ノックアウトマウスを作製した。ノックアウトマウスとは、初期胚の段階で特定の遺伝子を故意に欠損させたマウスのことだ。初期胚とは、発生の過程のうちごく初期の胚のことを指す。ノックアウトマウスを育て、異常の有無を確認することで、欠損させた遺伝子がどの部位に関与しているかを調べることができる。先生の場合は、HGFを合成する遺伝子を欠損させたマウスを作製し、成長の過程を観察することでHGFのもつ

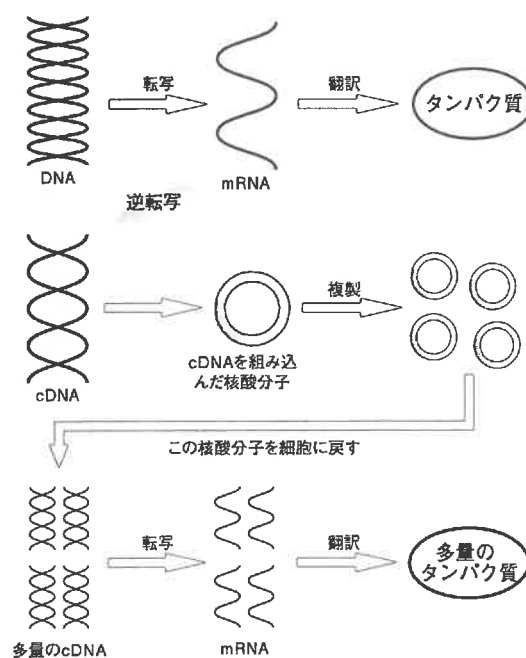


図2 タンパク質の多量合成

働きを解析しようとした。

当初先生は、肝臓をもたないマウスが生まれると考えていたが、それ以前にマウス自体が発生しなかった。通常、マウスは受精後約20日で生まれるのだが、HGFノックアウトマウスは、14日目ごろで発生が止まった。これは、胎盤の迷路層という組織の形成不全により、母親からの栄養が行き渡らなくなったことが原因であった。もともと肝細胞の増殖を促進する作用をもつタンパク質として見つかったHGFだが、実際は胎盤の細胞の増殖にも不可欠であることがこの結果からわかった。

先生は、上記の実験結果を受けて、今度は胎盤を形成させた後のノックアウトマウスの発生過程を調べてみた。HGFを合成できないマウスであっても、HGFを外部から投与することで胎盤は正常に形成された。胎盤が形成された後、HGFの投与を中止して観察を続けたところ、やはり肝臓は形成されないことが確認された。後に、肝臓だけでなく横隔膜の筋肉も形成されないことも明らかになり、HGFが肝細胞のみならず、他の器官の細胞の増殖に関与していることが明らかになったのである。

現在先生は、HGFを肝臓の細胞増殖を補助する薬として利用することを考えている。HGFを投与することが有効と考えられる病気の例とし

て、劇症肝炎や慢性肝炎がある。劇症肝炎にかかると、肝再生が追いつかないほど急速に肝細胞が破壊され、早急に措置を取らなければ患者の生命に関わる事態になる。現在の技術ではこの病気の治療は難しいが、先生はHGFの投与が新しい治療法になることを期待している。また、慢性肝炎にかかると、肝臓の再生能力が著しく低下し、炎症が長期化すると肝硬変に移行することもある。そうなる前に、正常な肝細胞を増やして肝臓の再生能力を向上しようという発想で、先生はHGFを用いようと考えている。

しかし、HGFを薬として投与することにはいくつかの問題点があり、現段階では臨床応用には至っていない。問題点の一つとして、タンパク質は血中で分解されてしまうことが挙げられる。HGFもタンパク質なので、薬として血中に注入しても、作用する前に分解され、薬効を失ってしまうのだ。先生は、HGFが血中で安定して存在できるようにさまざまな工夫を凝らしている。

肝細胞はもちろんのこと、先述した胎盤や横隔膜の細胞以外にも、組織の表面の細胞のほとんどはHGF受容体をもっている。HGFを治療薬として利用することができるになれば、HGF受容体をもつ細胞からなる組織の全てが治療の対象になりうるため、治療の幅が大きく広がることが期待されている。



## がん治療——われわれが希求するもの

最後に、喜多村先生のHGFをがん治療へ応用する研究について紹介しよう。HGFは一部のがん細胞に対し、抗がん作用を示すことが最近の研究でわかってきた。先生は、HGFがどのような機構で抗がん作用を示すのかを明らかにしようとしている。

もともと、細胞には増殖能力が備わっており、いつでも細胞分裂を開始できる状態にある。正常な細胞であれば、細胞増殖因子による指令を受けない限り分裂を開始しないが、がん細胞は、細胞増殖因子による指令を受けなくとも活発に細胞を繰り返す。

ここで、がんが生じるメカニズムについて説明しよう。受容体が細胞増殖因子から受け取った細胞分裂に関わる情報を内部へ伝えるとき、細胞内

部のタンパク質を介して、情報が核内にまでシグナルという形で伝達される。この一連の流れはシグナル伝達と呼ばれ、遺伝子によって制御されている。細胞内では、非常に複雑な経路をたどってシグナルが伝達される。このシグナルは最終的には核内にまで伝達され、DNAの複製が促される。

しかし、DNAの複製に失敗して遺伝情報が変化することがある。これを突然変異という。シグナル伝達に関与する遺伝子が突然変異すると、がん遺伝子と呼ばれるものに変化することがある。がん遺伝子が生じてしまうと、細胞増殖因子の情報なしにシグナルが勝手に細胞内に伝達されて、細胞分裂を始めるようになる。

ただし、がん遺伝子が発生しただけではがん細胞にはならない。これは、ネガティブフィードバッ

クという機構が細胞に存在しているからだ。がん遺伝子が生じたことによる異常なシグナル伝達が起こったときに、シグナル伝達経路の途中で細胞増殖を止めるような機構が働く。この機構がネガティブフィードバックである。ネガティブフィードバックも遺伝子によって制御されており、それらはがん抑制遺伝子と呼ばれている。がん遺伝子が発生しても、この機構が正常に働いていれば、がん細胞ができることはない。

しかしがん抑制遺伝子も、DNAの複製時にエラーが生じ、機能しなくなる可能性がある。そうなってしまうと、がん遺伝子による異常なシグナル伝達を止められず、細胞分裂にブレーキが利かなくなる。先述のシグナル伝達に関する遺伝子の突然変異も含め、複数回の突然変異を経ることでがん細胞が発生するのだ。

以上の知識を踏まえたうえで、喜多村先生がHGFを用いて行っている研究について紹介する。先生は、HGFのがん細胞への作用の詳細を研究している。HGFは、正常な細胞に作用したときは増殖を促進する一方、一部のがん細胞、特に肝細胞由来のがん細胞に対しては増殖を抑制する作用があることがわかってきた。

先生は、HGFによるがん細胞の増殖抑制のメカニズムを明らかにするために、HepG2細胞を用い、シグナル伝達にHGFがどのように関連しているかを調べた。HepG2細胞とは、ヒト肝がん細胞の一種であり、HGFによって増殖が顕著に抑制されることが知られている。実験の結果、HGFにより、シグナル伝達経路中のERKというタンパク質が強く活性化されることがわかった。先生は、ERKの強い活性化ががん細胞の増殖抑制に関わっていることを発見したのである。

続いて、ERKを強く活性化するメカニズムを解析したところ、Grb2、Gab1というタンパク質が大きく関わっていることを発見した。ここ

でGrb2、Gab1は、シグナル伝達経路中のタンパク質である。Grb2が作用できない変異型の受容体をもつ細胞のシグナル伝達の経路を調べたところ、ERKの活性化は観察できなかった。また先生は、Grb2がGab1を受容体に結合させる働きをもつことも明らかにした。Gab1がERKを活性化させることは既に知られており、実際にGab1の働きを弱めたときも、ERKの活性化が観察できなかった。つまり、ERKが活性化するためにはGab1の活性化が必要であり、Gab1を結合させるためのGrb2の活性化も必要であることがわかったのだ。

HGFには一部のがん細胞の増殖を抑制する作用があるが、HGFにより増殖が促進されるがん細胞も存在する。先生は、これらの細胞についても同様にシグナル伝達の経路を調べたところ、ERKの強い活性化は見られなかった。つまり、HGFが有効ながんは、HGFによってERKが活性化されるがん細胞によるものに限られるということである。

HGFの抗がん作用を抗がん剤として利用できればよいが、HGFを直接投与しても、血中で分解されてしまうので、抗がん剤として利用することは難しいのが現状である。先生は、HGFなどのタンパク質ではなく、HGFと同様の働きをもつ低分子を合成することに成功すれば、その分子が抗がん剤として機能する可能性があると考えている。先生は、シグナル伝達に関するタンパク質の研究を進め、そのタンパク質を標的とした抗がん剤の開発の可能性を提示することで、創薬研究に貢献しているのである。

喜多村先生は、さまざまな観点からHGFに関する研究を続けてきた。HGFには、まだまだ興味深い性質が秘められていると考えられている。先生は、これからも我々が驚くような発見を続けていこう。

---

本稿の執筆にあたり、喜多村先生には細胞増殖因子に関する最先端の研究についてお話を伺いました。取材時には、難しい研究内容を専門的な知識をもたない私たちでも理解できるように大変わかりやすく説明していただき、知的好奇心が強く刺激されました。

末筆になりますが、大変お忙しい中、快く取材に応じてくださり、度重なる質問にも毎度熱心に応じてくださった喜多村先生に厚く御礼申し上げます。今後の喜多村先生および研究室の方々により一層のご活躍を心よりお祈り申し上げます。

(小田 雄貴)