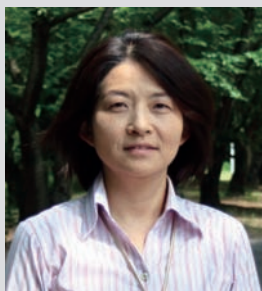


体内時計遺伝子がもつがん増殖を抑える力

Period2の新たな機能を発見



宮崎 歴

みやざき こよみ

k-miyazaki@aist.go.jp

バイオメディカル研究部門
生物時計研究グループ
主任研究員
(つくばセンター)

ほ乳類の体内時計によって生み出される日内リズムの分子機構について研究をしています。これまでは体内時計が時を刻む仕組みを解明することに注力してきましたが、最近はその時計機構によって睡眠や生理リズムがなぜ起きるのか、そしてリズムがストレスで乱れる仕組みとその改善法について興味をもって研究を進めています。

関連情報：

● 共同研究者

石田 直理雄 (産総研)

● 参考文献

K. Miyazaki *et al.* : *Genes to Cells*, 15, 351-358 (2010).

産総研ブックス きちんとわかる時計遺伝子, 129-142, 白日社 (2007).

時計遺伝子の壊れたマウスでわかってきたこと

サーカディアンリズムは体内時計遺伝子で作られている24時間の生体リズムです。体内時計遺伝子が壊れるとサーカディアンリズムが乱れるだけでなく、肥満や糖尿病、がんのなりやすさ、睡眠の性質が変わるなどリズムとは異なる生理機能にまで影響が及ぶことがマウスを用いた研究でわかってきました。そこで、がんの増殖に着目し、体内時計遺伝子*Period2*から作られるPER2分子のがんの増殖に及ぼす影響を解析しました。

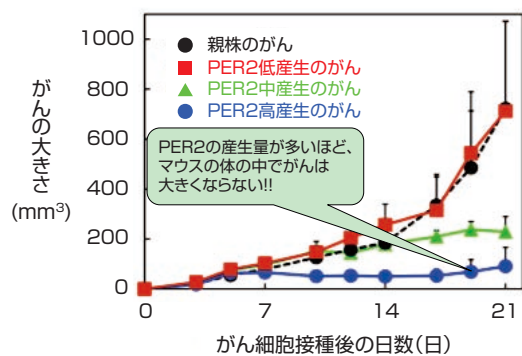
時計遺伝子とがん細胞の増殖

細胞分裂をコントロールする細胞周期が体内時計により影響を受けているため、正常細胞では24時間のリズムで増殖をすると報告されています。しかし、がん細胞では体内時計遺伝子のリズム発振が失われ、細胞が制御されない増殖をした結果、がんが増大するのではないかと

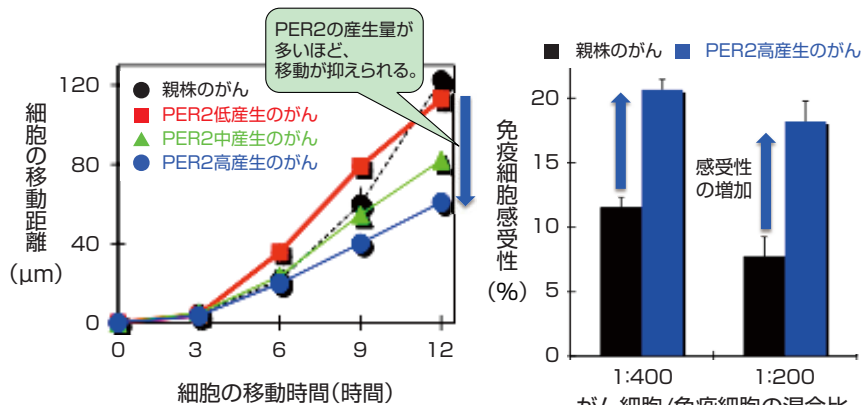
考えられました。私たちは、人工的にPER2をたくさん作り出すがん細胞を作ればサーカディアンリズムが戻り、増殖が抑えられ、がんが治るのではないかと単純に考えました。そこで、PER2を大量産生するがん細胞 (PER2産生量の高中低によりPER2-H、-M、-L) を作製し、マウスの皮下におけるがんの増殖傾向を観察しました。すると、PER2がたくさん産生されるがん細胞ほどマウスの皮下での増殖が抑制されました。不思議なことにこれらの細胞の培養皿の中での増殖スピードや細胞分裂にかかわるような遺伝子の働きにはまったく違いがなかったのです。しかし、細胞の運動性や免疫細胞により攻撃される感受性がPER2産生の高い細胞では促進されていることがわかりました。体内時計遺伝子PER2が発現しているがん細胞は、マウスの皮下においてあまり動き回ることがなく免疫細胞により攻撃を受けやすくなり、体内から消えていくという新しいメカニズムによりがん細胞の増殖が抑えられたのではないかと考えられます。

今後の展開

がん細胞の種類によっては、PER2はがん細胞の増殖そのものを抑制できるという報告もあります。今回の結果とあわせると体内時計遺伝子*Period2*による遺伝子治療の開発へとつながる可能性があります。



PER2 産生がん細胞の生体内での増殖抑制



PER2 産生がん細胞の運動性低下と免疫細胞感受性の増加