

CADM1/TSLC1 (Cell adhesion molecule 1/Tumor suppressor in lung cancer 1):免疫グロブリン・スーパーファミリー細胞接着分子の一つ。がん細胞の腫瘍原性を抑えるがん抑制遺伝子として染色体11q23領域から単離された。上皮、神経、精巣等で発現し、数種のスプライシング・バリエーションを認めるが、上皮型は442アミノ酸からなりN、O-型糖鎖修飾を受ける約100kDaのタンパク質である。細胞側面でホモ2量体を形成し、4.1群タンパク質や膜結合型グアニレート・キナーゼ分子群と結合して接着シグナルを細胞骨格に伝え、形態を制御する。肺がんなど多くの腫瘍で遺伝子欠失やメチル化による2ヒットの不活化を示し、その進展に関わる。一方、シナプス間や精子細胞・支持細胞間の安定した接着や、マスト細胞と組織間、NK細胞と標的細胞間等の一過性接着にも関わり、遺伝子欠損マウスは精子形成障害を示す等、多彩な病態に参与する。

(村上善則 東京大医科研)

ヘパリン結合性EGF様増殖因子 (heparin-binding EGF-like growth factor: HB-EGF):HB-EGFはEGFファミリーに属する増殖因子であり、膜に貫通するI型膜蛋白質として合成され細胞膜にHB-EGF前駆体 (proHB-EGF)として発現する。様々な細胞外刺激により、細胞膜表面に局在する膜型メタロプロテアーゼADAMが活性化され、proHB-EGFを切断 (shedding)して増殖因子領域 (HB-EGF)を細胞外に放出する。HB-EGFはEGFR、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、Nardilysin等に結合し、細胞内へのシグナル伝達を惹起する。一方、sheddingによって細胞膜表面に切り残されたC-末端膜貫通ペプチド (HB-EGF-CTF)は速やかにエンドサイトーシスにより細胞内に取り込まれ、小胞輸送の逆経路を辿り、ゴルジ装置、ERを経由して核膜内膜まで到達する。核膜内膜に局在するHB-EGF-CTFはPLZF、Bcl6等の転写リプレッサーに直接結合し、転写抑制活性を阻害することが報告されている。一方、ジフテリア毒素はproHB-EGFを受容体として利用し、細胞内に入る事が知られている。

(東山繁樹 愛媛大院医)



バゾヒビン (Vasohibin):バゾヒビンは、VEGF刺激に反応して血管内皮細胞で発現誘導される遺伝子群の網羅的解析において、機能未知の遺伝子の中から血管新生抑制活性を有する分子として単離・同定された。バゾヒビンは、血管内皮細胞の増殖や遊走を抑制して血管新生を制御する。ヒトバゾヒビン遺伝子は、染色体の14q24.3に局在し、8つのエクソンと7つのイントロンからなり、365個のアミノ酸からなる蛋白をコードしている。また、ヒトおよびマウスバゾヒビン蛋白はアミノ酸レベルで90%以上相同であり、種を超えて良く保存されている。その発現は、血管新生の部位の血管内皮細胞に限局しており、血管新生を負に制御するネガティブフィードバック調節因子と考えられる。発現や分泌の調節、特異的受容体、細胞内シグナル伝達経路などの詳細は未だ不明である。

(佐藤靖史 東北大加齢研)

腫瘍幹細胞 (Cancer Stem Cell):幹細胞とは自己複製能と多分化能をあわせもつ細胞であり、組織の構築・恒常性の維持に必要である。幹細胞の細胞周期は静止期にあり、薬剤などの細胞外への排出能が高い。腫瘍のなかの各細胞も同質ではなく、がんをつくりうる細胞すなわち腫瘍幹細胞 (がん幹細胞)が少数存在することが明らかになった。がん幹細胞は、上記の性質ゆえに、多くの抗がん剤に耐性であり、化学療法後の再発の原因と言われている。遠隔転移の機構についても、この腫瘍幹細胞の遊走と生着によると考えられている。腫瘍幹細胞の起源としては正常な組織幹細胞が腫瘍化したものだけでなく、ある程度分化が進んだ前駆細胞が自己複製能を獲得した場合も含まれる。がん幹細胞の維持・増殖を支持するニッチ (微小環境)が想定され、ニッチを攻撃することもがん治療として考えられる。

(岩崎博子 慶応大院医)