

報道機関 各位

熊本大学

がん抑制遺伝子 Chk2 は、 紫外線による皮膚がんの発症を防ぐ

熊本大学発生医学研究所 損傷修復分野の田上特別研究員*と立石講師らは、がん抑制遺伝子の1つとして知られる Chk2 が、紫外線による皮膚がんの発症を防いでいることを発見しました。

これまでに欧米では、Chk2 の機能を失った方は乳がんや皮膚がんにかかりやすくなることが知られていましたが、紫外線による皮膚がんのリスクが増加しているかはこれまでに報告されていませんでした。今回 Chk2 の機能を失ったマウスを調査したところ、正常なマウスと比べて少ない紫外線量で皮膚がんを発症することがわかりました。

今後は、Chk2 の機能を失った方がどの程度の太陽の光を浴びた時に皮膚がんができていたかを調べ、生活習慣を見直すことにより皮膚がんを防ぐことができるようになることが期待されます。

本研究成果は文部科学省科学研究費補助金の支援を受けたもので、平成30年5月31日に科学雑誌「Journal of Investigative Dermatology」オンライン版に掲載されました。

*日本学術振興会特別研究員

【論文情報】

論文名：Differential Roles of Rad18 and Chk2 in Genome Maintenance and Skin Carcinogenesis Following UV Exposure

著者：Yuki Tanoue, Takeshi Toyoda, Jinghua Sun, Md. Kawsar Mustofa, Chie Tateishi, Shinya Endo, Noboru Motoyama, Kimi Araki, Di Wu, Yutaka Okuno, Tetsuya Tsukamoto, Motohiro Takeya, Hironobu Ihn, Cyrus Vaziri and Satoshi Tateishi

掲載誌：Journal of Investigative Dermatology

doi：10.1016/j.jid.2018.05.015.

URL：https://www.jidonline.org/article/S0022-202X(18)32036-0/pdf

【概要】

人の体には、がん抑制遺伝子と呼ばれる発がんを防ぐための遺伝子があることが知られており、Chk2(CHEK2)はその1つです。欧米では約200人に1人の割合でChk2の機能を一部失った方がおり、乳がんや皮膚がんにかかるリスクが約2倍高くなることが報告されています。またChk2の機能を完全に失うと、乳がんなどにかかるリスクは更に高くなることがわかっています。

今回、Chk2の機能を失った方で多発する皮膚がんは、太陽光を過剰に浴びることが原因であるかどうか調べました。Chk2の機能を失ったマウスで調査したところ、正常なマウスと比べて少ない紫外線量で皮膚がんになることがわかりました(図1)。また、これらのマウスの細胞を用いて調べたところ、紫外線により皮膚細胞の遺伝子が傷つくと、正常なChk2は細胞が増えるのを抑えて傷を直すための時間をとっていることがわかりました。さらにChk2は、傷つきすぎてがんの芽となる細胞を体から取り除いていることがわかりました。これらの結果より、紫外線を浴びたときに正常なChk2が発がんを防いでいる仕組みが明らかとなりました(図2)。

今後はChk2の機能を完全に失った方が、どの程度の太陽の光を浴びた時に皮膚がんができていたか調べて、生活習慣を見直すことにより皮膚がんを防ぐことができるようになることが期待されます。

【研究背景】

私達の体を構成している細胞内の遺伝子の本体であるDNAは、紫外線や放射線、化学物質や活性酸素など、様々な外的・内的因子によって常に傷害を受けています。この傷害によるDNAの異常が蓄積されることが原因となり、がんは発症します。私たちの体には、がん抑制遺伝子と呼ばれる発がんを防ぐための遺伝子があることが知られており、Chk2(CHEK2)はその1つです。放射線により傷害されたDNAでは、Chk2が活性化されDNAが異常になるのを防ぐ役割があることが報告されています。また、欧米ではChk2の機能を部分的に欠損している人が多いことが知られており、人口の約0.5%にCHEK2 1100delCと呼ばれる変異が見られます。この変異をヘテロでもつ*人は、乳がんやメラノーマ(悪性黒色腫)に罹患するリスクが約2倍になります。この変異をホモでもつ**人は、さらに発がんのリスクが上がります。しかしChk2の機能を欠損している人で、紫外線による皮膚がんのリスクが増加しているかは、これまでに報告されていませんでした。

【研究内容】

本研究では、Chk2を欠損するマウスに紫外線を定期的に照射して、皮膚がんの形成率を正常なマウスと比較しました。その結果、Chk2を欠損するマウスは、少ない照射量の紫外線で皮膚がんを発症することがわかりました。主に有棘細胞がんと呼ばれる皮膚がんが見られました。このためChk2の機能を欠損すると、紫外線による皮膚がん発症のリスクが高くなると結論しました。次に、Chk2を欠損したマウス由来の細胞を用いて、何故Chk2の機能を失うと紫外線による皮膚がんの発症リスクが高くなるのか調べました。細胞に紫

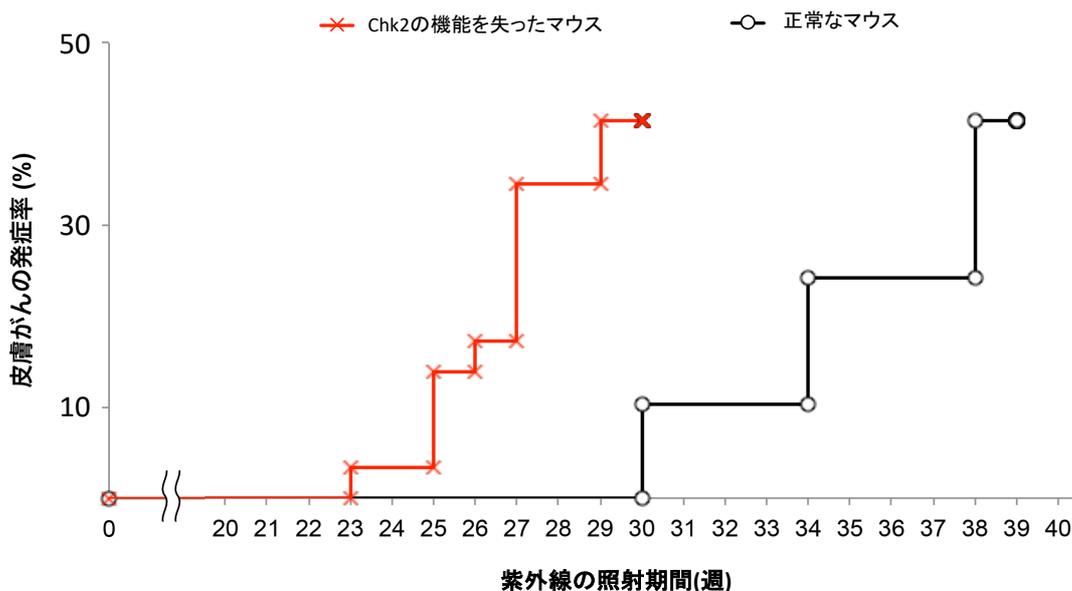
外線が照射されると DNA 鎖が不安定化して切断され、Chk2 が活性化します。活性化した Chk2 は、ある時点で細胞周期を停止することで、損傷した DNA 鎖を修復するための時間を確保します。それとともに、細胞死の一種であるアポトーシスを導くことで、著しく障害された DNA を持つ細胞を排除して、DNA の正常性を保つことが明らかとなりました。この機構により Chk2 は、紫外線による皮膚がんの発症を防いでいると考えられます。

今回の研究により、Chk2 を欠損すると、紫外線の照射による皮膚がん発症のリスクが有意に高くなる結果が得られたため、CHEK2 1100delC をホモでもつ人は、過剰な日光暴露に対して注意する必要があることが推測されます。今後、CHEK2 1100delC をホモでもつ人が、どの程度の太陽の光を浴びた時に皮膚がんができていたか調べて、生活習慣を見直すことにより皮膚がんを防ぐことができるようになることが期待されます。

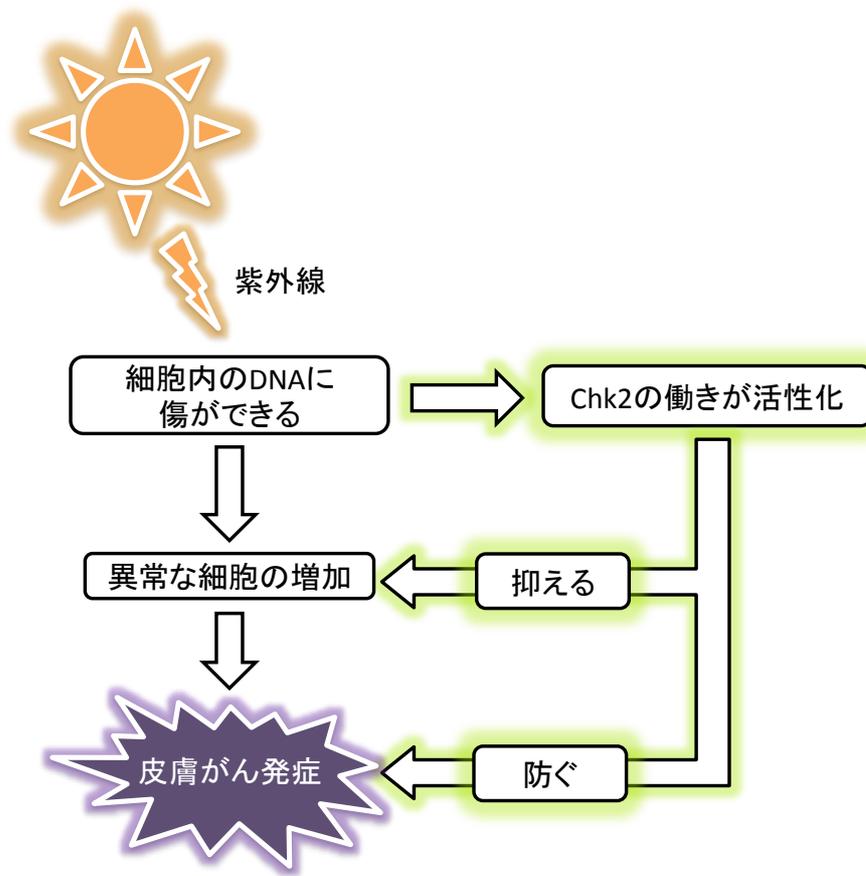
【用語解説】

- *変異をヘテロでもつ・・・細胞内の遺伝子対が、正常遺伝子 1 つ、変異遺伝子を 1 つで構成されていること。
- **変異をホモでもつ・・・細胞内の遺伝子対が、変異遺伝子 2 つで構成されていること。

【図 1：Chk2 の機能を失ったマウスは、少ない紫外線量で皮膚がんになる】



【図 2：がん抑制遺伝子 Chk2 は、紫外線による皮膚がんの発症を防ぐ】



【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所損傷修復

担当：立石 智

電話：096-373-6605

e-mail：tate@gpo.kumamoto-u.ac.jp