

# 25年間謎であった「皮膚癌を抑え込む機構」を解明

宮城県立がんセンター研究所の島<sup>しまひろし</sup> 礼 所長と、奈良女子大学大学院自然科学系・渡邊利雄教授のグループは、共同で、**脱リン酸化酵素のPP6が皮膚癌の抑制に働いていることを世界で初めて明らかにしました。**

## 1 研究の背景

皮膚癌は、癌遺伝子変異を引き起こす段階と、癌細胞の暴走を促進する2つの段階を経て形成されます(図1)。下痢性貝毒のオカダ酸は、癌細胞の暴走を促進させる働きがあることが知られていますが、その機構は25年のあいだ不明のままでした(図2)。大規模遺伝子解析から、オカダ酸の標的の1つ、脱リン酸化酵素PP6の遺伝子が、癌組織で機能喪失変異をしていることが報告されました。この発見は、「PP6の失活が、過剰なリン酸化をおこし、癌細胞を暴走させるメカニズム」の存在を示唆しました。しかし、誰もその証明に成功していませんでした。

## 2 研究成果・意義

今回、宮城県立がんセンター研究所と奈良女子大学のグループは、PP6機能喪失マウスを作製し、**PP6が欠損すると腫瘍の発生が早まること(図3)に加えて、暴走を促進する薬剤なしに腫瘍が生じること(図4)を明らかにしました。**脱リン酸化酵素のPP6が癌細胞の暴走を促進するオカダ酸の標的酵素である可能性、言い換えれば**PP6は皮膚癌細胞の暴走を抑え込むブレーキ役の「癌抑制遺伝子」であることが初めて示されました(図5)。**この発見により、**脱リン酸化酵素の活性促進を指標とする新しいがん予防・治療薬の開発や診断に貢献することが期待されます。**

本研究には、がんセンター病院薬剤師で、東北大学院医学研究科を卒業の林<sup>はやし かつり</sup> 克剛が筆頭著者として研究にあたりました。また、本研究は、文部科学省科学研究費補助金などの助成を受けて行われました。

## 3 発表論文

雑誌名：**Oncogene** 2014年12月8日にOncogeneのオンライン版にて先行発表

論文タイトル：Abrogation of protein phosphatase 6 promotes skin carcinogenesis induced by DMBA.

著者：Hayashi K, Momoi Y, Tanuma N, Kishimoto A, Ogoh H, Kato H, Suzuki M, Sakamoto Y, Inoue Y, Nomura M, Kiyonari H, Sakayori M, Fukamachi K, Kakugawa Y, Yamashita Y, Ito S, Sato I, Suzuki A, Nishio M, Suganuma M, Watanabe T and Shima H.

図1：皮膚癌は2段階で起こる

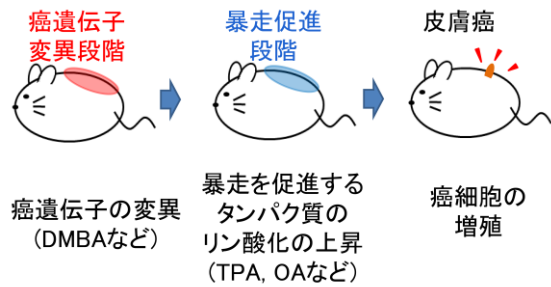


図2：過剰なリン酸化が癌化を引き起こす

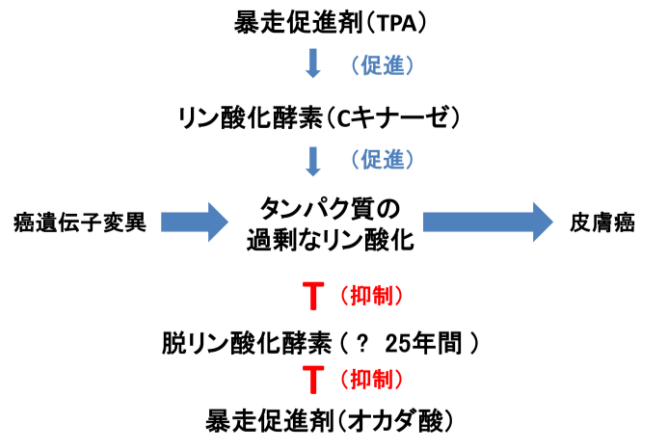


図3：PP6 を欠くと皮膚腫瘍が早くできる

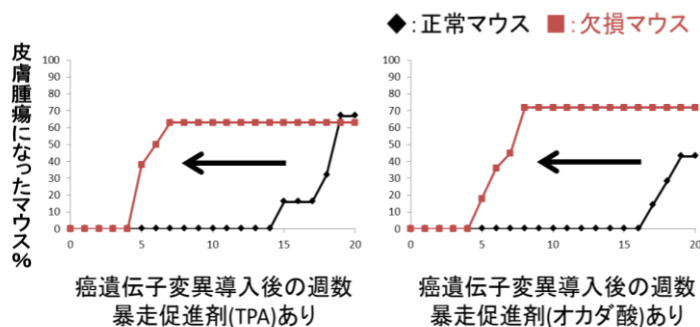


図4：PP6 を欠くと暴走促進剤なしで皮膚腫瘍になる

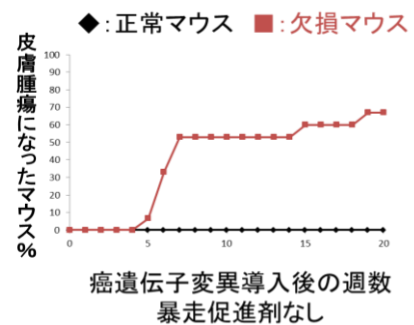


図5：PP6 は癌を抑え込んでいる

