

My Thesis (私の学位論文)

医歯薬学研究部 口腔分子病態学分野 工藤 保誠

Yasusei Kudo, Takashi Takata, Wataru Yasui, Ikuko Ogawa, Mutsumi Miyauchi, Toshitsugu Takekoshi, Eiichi Tahara, Hiromasa Nikai.

Reduced expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p27^{Kip1} is an indicator of malignant behavior of oral squamous cell carcinomas.

(サイクリン依存性キナーゼインヒビターである p27^{Kip1} の発現低下は口腔扁平上皮癌の悪性度の指標となる)

Cancer 83: 2447-2455, 1998 [本文へのリンク](#)

私は、1996年に広島大学歯学部を卒業し、歯学部口腔病理学の大学院に進学しました。学生時代から、癌に興味があり、口腔外科の大学院に進もうと考えていたのですが、周囲からの勧めもあり、大学院は口腔病理学講座でお世話になることになりました。当時、基礎の大学院に進学する学生は極めて少ない状況でした（現在も決して多くはありませんが・・・）。広島大学歯学部口腔病理学では、二階宏昌教授が歯原性腫瘍や唾液腺腫瘍の外科病理学の第一人者で、高田隆助教授（現広島大学大学院教授）は歯周病の研究をされていました。当時は、分子生物学的手法を用いた研究が主流になりつつあったため、広島大学医学部第一病理学の田原榮一教授、安井弥助教授（現広島大学大学院教授）のもとで、分子病理学的研究手法と病理解剖も含めた外科病理学を1年間学びました。第一病理学教室は、胃癌の分子病理学的研究がさかんで、多くの大学院生が昼夜を問わず、臨床・研究に励んでいました。私も週に1、2日は大学で寝泊まりするような生活を送りました。学生時代、特に勉強熱心ではなかったため、大学院では必死に勉強しました。右も左もわかりませんでした。体力と気力だけは自信がありました。先輩や指導教員の先生に支えられながら、1年間、がんばることができました。毎月開催される研究報告会が、大学院生にとって地獄？のイベントでした。教室の先生方の前で、15人くらいの大学院生が、30分～1時間、生データを見せて、プレゼンします。このプレゼンにおけるディスカッションは厳しく、その準備が大変でした。研究報告会の前は、大学院生のほとんどが睡眠不足状態に陥ります。このような厳しい環境で鍛えられたことが自分にとって大変よかったと思っています。研究は、胃癌における細胞周期調節因子の異常を調べることでした。癌細胞株、癌組織からRNAやタンパクを抽出し、様々な細胞周期調節因子の発現異常を調べました。特に、サイクリン依存性キナーゼ（Cdk）を活性化するフォスファターゼである CDC25B の過剰発現や Cdk の活性化を抑制する因子である p27^{Kip1} の発現低下が胃癌で高頻度に認められ、悪性度に関わることを明らかにしました ([Jpn J Cancer Res 88, 625-629, 1997](#); [Jpn J Cancer Res 88, 947-952, 1997](#))。病理解剖や診断、授業の準備、雑用などのなか、時間を見つけて研究をし、なんとか成果を出すことができました。

大学院の2年目からは歯学部に戻り、病理診断および研究を続けることになりました。二階教授からは、自分の興味をもったことを自由にやっていると褒められ、医学部第一病理学教室で学んだことを生かして、口腔癌における細胞周期調節因子の発現異常について研究をすることにしました。特に、興味をもった分子が p27^{Kip1} でした。p27^{Kip1} は、Cyclin D/Cdk4、Cyclin E/Cdk2 の活性化を抑制することにより、G1 期停止に重要な役割を果たしています。増殖シグナルの活性

化により細胞が増殖をする際には、p27^{Kip1} タンパクはユビキチン分解されることにより、Cyclin D/Cdk4、Cyclin E/Cdk2 が活性化し、G1 期で細胞周期を停止していた細胞が、S 期に進行し、DNA を複製します。大学院 1 年目の 2 月に、Nature Medicine に 3 つのグループから、肺癌、大腸癌および乳癌で p27^{Kip1} の発現低下が高頻度にみられることが報告されたことから、癌における p27^{Kip1} タンパクの発現異常に着目しました。口腔扁平上皮癌症例のパラフィン切片を用いて、p27^{Kip1} の発現を免疫組織科学的に検討しました。肺癌、大腸癌および乳癌で報告されたのと同様に、口腔扁平上皮癌においても高頻度に p27^{Kip1} の発現低下がみられ、予後を含めた癌の悪性度とよく相関することを明らかにしました。さらに、口腔扁平上皮癌細胞株においても、p27^{Kip1} タンパクの発現低下を確認しました。興味深いことに、p27^{Kip1} タンパクの発現低下がみられる口腔扁平上皮癌細胞でも、p27^{Kip1} mRNA の発現は高いことがわかり、癌で認められる p27^{Kip1} タンパクの発現低下は、翻訳後の異常であることがわかりました。p27^{Kip1} タンパクは、S 期でユビキチン分解されることが 1995 年に発見されていたので、p27^{Kip1} タンパクの発現低下を示す口腔扁平上皮癌細胞に、プロテアソーム阻害剤を投与して、ユビキチン分解を阻害すると、p27^{Kip1} タンパクの蓄積が認められました。ウエスタンブロットで、p27^{Kip1} タンパクの蓄積を示すバンドを見た時の感動は、今でも忘れられません。これは、今でも研究を続けているドライブフォースになっていると思います。大学院 3 年生の時に、この成果が論文として掲載されました ([Cancer 83: 2447-2455, 1998](#))。さらに、大学院の間に、p27^{Kip1} タンパクの発現低下が、癌化の初期に認められることやプロテアソーム阻害剤による p27^{Kip1} タンパクの蓄積が癌細胞にアポトーシスを引き起こすことを明らかにし、癌治療への応用の可能性があることを示すことができました ([Cancer Lett 151: 217-222, 2000](#); [Clin Cancer Res 6: 916-923, 2000](#))。今では、プロテアソーム阻害剤は抗癌剤として、臨床応用されています。大学院での生活で、研究成果が論文として掲載されることの「うれしさ」を経験し、研究の面白さにハマってしまいました。大学院を卒業するときには、臨床よりも基礎研究に興味をもっていました。大学院を卒業後、口腔病理学の助手として、大学で研究を続けることになったのですが、2001 年から、New York University の Michele Pagano 博士のところへ 2 年 2 ヶ月、留学しました。Michele Pagano 博士は、p27^{Kip1} タンパクがユビキチン分解されることが癌での p27^{Kip1} タンパクの発現低下を発見した人で ([Science 269: 682-685, 1995](#); [Nat Med 3: 231-234, 1997](#))、その後、p27^{Kip1} タンパクが SCF^{Skp2} ユビキチンリガーゼ複合体により分解されることを明らかにしました ([Genes Dev 13: 1181-1189, 1999](#); [Nat Cell Biol 1: 193-199, 1999](#))。大学院での研究が留学につながり、今でも「細胞周期調節におけるユビキチン分解異常と癌化」について研究を続けています。大学院の間に、ライフワークを見つけることができたのが、自分にとって大変よかったことだと思います。研究は、ほとんどが厳しく、辛いことだと思いますが、成果が出たときの喜びは何ものにも変えられません。いろいろな人との出会いもあります。私も教室の多くの先生に支えられ、研究を続けてこれました。自分の人生も人との出会いによって大きく変わると思います。振り返ると、大学院でのいろいろな経験が、現在の自分の道を決め、今後の目標につながっていると思います。ぜひ、若い学生さんには、いろいろな経験をし、いい大学院生活を送り、自分で満足の出来る学位論文を書いてほしいと思います。