プロテインCの構造と機能

出屋敷喜宏^{*1}
鈴木宏治^{*2}

プロテインCは血液凝固系と線溶系を連動させる制御調節物質として発見された。ひき続きその活性化、活性発現、活性の制御に関与する諸因子が発見され、さらに先天性欠損症の発見によってプロテインCを中心とした血液凝固制御系の重要性が明らかになってきた。最近の遺伝子工学および蛋白工学的手法の応用により、血栓症の予防と治療、血栓塞栓症や血管内皮傷害性疾患の分子診断への道が開かれようとしている。

1976年、 γ -カルボキシグルタミン酸 (Gla) の発見者であるスウェーデン・ルンド大学の Stenflo は、ウシ血漿中のビタミンK依存性血液凝固因子の精製過程で、プロトロンビン、VII 因子、IX 因子、X 因子とは異なるこれまでにない新しい蛋白質を見だし、これをプロテイン C (protein C) と呼んだ⁽¹⁾。“C”の名称は、イオン交換クロマトグラフィーの溶出ピークCに由来するものである。1979年、Kisiel はヒトプロテインCを精製し、その活性化機構を明らかにし、プロテインCがプロテアーゼ前駆体であることを示した⁽²⁾。これと相前後して、Seegers らは、抗凝固作用と線溶促進作用を示すプロトロンビン誘導体と考えられる物質を見だし、これを autoprothrombin II-A と呼んだが、後にこの物質は活性化プロテインCであることが判明した⁽³⁾。

これまでに、プロテインCの一次構造や遺伝子構造ならびに活性化や活性発現の機構、さらに活性制御の機構などの詳細が明らかにされている。また、臨床的には先天性のプロテインC欠乏症患者の多くが、重篤な血栓塞栓症を発症することが明らかにされた。こうしたことから、プロテインCを中心とする反応系は、プロテインC血液凝固制御系 (protein C anticoagulant pathway) と呼ばれ、アンチトロンビン III (AT III)-ヘパリン血液凝固制御系とともに生理的に最も重要な血液凝固制御調節機構

構であることが明らかになってきた。

プロテインCの物理化学的性質と一次構造

プロテインCは、分子量 (M_r) 62,000 の1本鎖糖蛋白質として肝臓で合成される。血中では大部分 (85~90%) が、S-S 結合により連結された M_r 21,000 のL鎖と M_r 41,000 のH鎖からなる2本鎖型として存在する。表1に、ウシならびにヒトプロテインCの物理化学的性質と血中含量を示す。

プロテインCの一次構造については、蛋白質化学および遺伝子工学的にウシプロテインC⁽⁴⁻⁶⁾が、遺伝子工学的にヒトプロテインC⁽⁷⁻⁹⁾が解析されている。cDNA 構造に基づくヒトプレプロプロテインCの一次構造を図1に示す。他の血漿中のビタミンK依存性蛋白質 (Gla 含有血漿蛋白質) との比較から、プロテインCの構造と機能 (生合成、プロセッシング、分泌など) の関係が次のように推定されている。

疎水性アミノ酸に富むシグナルペプチド配列 (-42~-18 残基) は、前駆体蛋白質のミクロソーム膜腔内への進入・通過に必要であり、これに続き、塩基性アミノ酸に富むプロペプチド配列 (-17~-1 残基) が存在する。このペプチド領域は、ビタミンK依存性蛋白質に共通して存在し、

表1 ■ プロテインCの物理化学的性質ならびに血中含量

	分子量	1分子中の Gla 残基数	糖含量 (%)	$E_{280nm}^{1\%}$	等電点	血中含量 ($\mu\text{g/ml}$)
ウシ	62,000	11	14	13.7	4.2~4.5	12~15
ヒト	62,000	9	23	14.5	4.4~4.8	2~6

Structure and Function of Protein C
^{*1} Yoshihiro DEYASHIKI, ^{*2} Koji SUZUKI, 徳島大学薬科学研究所
ター (^{*1}現 岐阜薬科大学)

図 1 ■ヒトのプロプレプロテインCの構造⁽¹²⁾

L鎖とH鎖を連結する Lys-Arg ペプチドは除かれている。プロテアーゼで切断される結合部位のアミノ酸および活性化プロテインCの活性中心を形成する His, Asp, Ser は丸で囲ってある。

γ: γ-カルボキシグルタミン酸 (Gla), β: β-ヒドロキシアスパラギン酸

その機能はN末端近傍の約 10 個のグルタミン酸の Gla 化に重要である。2 本鎖分子はN末端側の L鎖と C末端側の H鎖を結ぶジアミノペプチド (Lys-Arg) が除去されたものである。ヒトプロテインCの成熟蛋白質の L鎖の N末端近傍には 9 個の Gla 残基が存在し、この領域は Gla ドメインと呼ばれる。Gla 残基は、 Ca^{2+} を架橋として活性化プロテインC (APC) を細胞膜陰性荷電リン脂質に結合させるのに不可欠である。ワーファリンなどの抗ビタミンK 剤服用患者に出現する PIVKA (protein-induced by vitamin K-absence or antagonist の略) では、Gla の生合成が不十分であり、APC はリン脂質へ結合できず、抗凝固活性は発現されない。プロトロンビン、VII 因子、IX 因子、X 因子の PIVKA の出現は出血傾向をきたし、またプロテインC、プロテインSの PIVKA の出現は血栓形成傾向を招来する可能性

がある。

Gla ドメインに隣接する 2 個の繰り返し構造からなる EGF (表皮成長因子様構造) ドメインは、補酵素蛋白質のプロテインSとの結合に関与している⁽¹⁰⁾。また、この EGF ドメインには、 Ca^{2+} を強く結合 ($K_d=50 \mu\text{M}$) する部位が存在する。 Ca^{2+} は、トロンビン・トロンボモジュリン複合体によるプロテインCの活性化に必要な特異的立体構造の構築に関与すると考えられている。N末端から 71 残基目の、第 1 EGF ドメインに存在する β-ヒドロキシアスパラギン酸 (β-HAsp) は、プロテインCの Ca^{2+} 結合に関与するという報告があるが、一定の見解には至っていない。

H鎖は触媒ドメインと呼ばれ、そのN末端には 12 個のアミノ酸からなる活性化ペプチドが存在する。トロンビンや蛇毒

プロテアーゼによる Arg¹²-Leu¹³ 結合の限定分解によりこのペプチドは遊離し、プロテインCは活性化される。APC のセリンプロテアーゼとしての活性中心には、活性アミノ酸の His⁴², Asp⁸⁸, Ser¹⁹¹ が配位し、これらの 3 残基の側鎖間に、proton relay system が形成され、Ser¹⁹¹ の水酸基がアシル受容体となる。APC をはじめとするセリンプロテアーゼ類の活性中心近傍には共通して見られるアミノ酸残基とそうでないものがあり、前者は活性中心の構築のための骨格となり、後者は個々の酵素がそれぞれの基質やインヒビターを認識するのに関係すると考えられている。このような活性中心近傍のアミノ酸残基を遺伝子工学的手法で改変したプロテインCの活性への影響を検討した結果⁽¹¹⁾、共通したアミノ酸である Asp¹⁸⁵, Tyr²¹¹, Glu¹⁸⁸ は、ヒト APC のアミダーゼ活性の発現に不可欠であり、またプロテインCインヒ

ビターとの相互作用には、非共通アミノ酸の Arg¹⁸³ が重要であった。

プロテインCの遺伝子構造

ヒトプロテインCの cDNA は、42 アミノ酸からなるプレプロリーダー配列および 419 アミノ酸からなる成熟蛋白質をコードする 1,383 bp のコード領域と、約 400 bp の 5' および 3' 非コード領域から構成されている⁽⁷⁻⁹⁾。染色体遺伝子は 11.2 kb のサイズで、9 個のエクソンと 8 個のイントロンからなる (図 2)^(12,13)。プロテインC 前駆体蛋白質の合成開始点と推定される ATG 配列は第 2 エクソンに存在し、それより 3' 側のエクソンのサイズと塩基配列は、VII 因子、IX 因子および X 因子の構造とよく似ている。これらの因子は凝固線溶反応に関与するセリンプロテアーゼファミリーの中で最も近縁なことを示唆している。ただし、イントロンのサイズと塩基配列は、これら因子間相互で異なる。

プロテインCの遺伝子は第 2 染色体上 (2q 14-21) に存在する。プロテインCの先天性異常症は優性遺伝形式をとり、その発症頻度は血友病 A と同程度の約 16,000 人に 1 人の割合といわれる。異常症の多くはヘテロ接合体であり、まれにホモ接合体が存在する。遺伝子レベルでの異常解析は、制限酵素断片多型性 (restriction fragment length polymorphism : RFLP) や PCR (polymerase chain reaction) を利用した塩基配列決定により行なわれている。現在のところ、特定の制限酵素を用いた普遍性のある RFLP 解析法は確立されていない。しかし、PCR 法を利用した塩基配列の解析から、点変異 (point mutation) によって生じるアミノ酸の置換やストップコドンの形成に起因する異常分子がいくつか報告されている。本邦では、プロテインCのH鎖の Arg¹²(CGG)→Trp(TGG) 置換による活性化ペプチドの遊離できない異常分子 (Protein C_{Tochigi}) の報告がある⁽¹⁴⁾。

図 2 ■凝固第IX因子、第X因子、第VII因子、プロテインC遺伝子構造の比較

プロテインCの活性化

プロテインCは、トロンビン、トリプシン、Russell's viper venom (RVV)-X 因子活性化酵素により活性化される。トロンビン、RVV-X 因子活性化酵素による活性化は限定分解によるが、トリプシンによる活性化は非特異的分解による。また、ヘビ *Agkistrodon contorix contrix* 由来の蛇毒からは 2 種の活性化因子が単離されている^(15,16)。生理的なプロテインCの活性化はトロンビンによる。

プロテインCは血漿中ではほとんど活性化され

図 3 ■ヒトトロンボモジュリンの分子模型⁽¹⁸⁾
分子の中央部に存在する、連続する 6 個の EGF 様構造のうち、N末端から 4 番目の EGF 様構造にプロテインCが⁵、5 番目の EGF 様構造にトロンビンが結合する。

ない。しかし、血管内皮細胞表層に存在するトロンビン受容体のトロンボモジュリン (TM) の存在下では、トロンビンによって著しく活性化される⁽¹⁶⁾。トロンビンは TM と 1:1 の複合体を形成し、 Ca^{2+} の存在下に効率よくプロテインCを活性化する。TM の構造はその cDNA の解析から図3に示すようであり、分子中には6個の連続する EGF 様構造が存在する⁽¹⁸⁾。TM 上のトロンビン結合部位は、N末端側から5番目の EGF 様構造に、またプロテインC結合部位はおそらく4番目の EGF 様構造に存在すると考えられている^(19,20)。

活性化プロテインC (APC) のアミダーゼ活性とエステラーゼ活性

APC の合成ペプチド基質分解活性は、1価陽イオンの存在下に著しく促進される。活性上昇の程度は、 $\text{Cs}^+ > \text{Rb}^+ > \text{K}^+ > \text{NH}_4^+ > \text{Na}^+ > \text{Li}^+$ の順で、陽イオンの分子サイズに相応する⁽²¹⁾。 Cs^+ や Na^+ 存在下の反応速度論的解析から、APC はアロステリックな陽イオン結合部位を少なくとも2個所に有し、1価陽イオンの影響を大きく受ける点でかなり特異なセリンプロテアーゼであることが示された。2価金属では、低濃度の Ca^{2+} や Mn^{2+} の存在下に APC 活性は高められるが、高濃度では Hg^{2+} , Cd^{2+} の場合も含めて逆に阻害される⁽²²⁾。 Zn^{2+} は濃度依存的に非拮抗的阻害を示

す。APC は、他のセリンプロテアーゼと同様に diisopropyl fluorophosphate (DFP), phenylmethylsulfonyl fluoride (PMSF), (*p*-amidinophenyl)-methanesulfonyl fluoride (a-PMSF) および benzamidine で阻害される。後述するが、血液中では、プロテインCインヒビターおよび α_1 -アンチトリプシンによって阻害される。

プロテインCの生理活性

1. 凝固阻止作用

トロンビンは従来から典型的な凝固促進因子として知られている。しかし、一旦血管内皮細胞上の TM に結合したトロンビンは、凝固阻止因子へと機能が変換される。トロンビン・TM 複合体によって生成された APC は、血小板や内皮細胞の細胞膜リン脂質上で進展する血液凝固反応を強く阻止する (図4)。この阻止機構は、セリンプロテアーゼである APC が血液凝固反応の増幅因子である補酵素蛋白の活性型第 V 因子 (Va 因子) ならびに活性型抗血友病因子 (VIIIa 因子) を選択的に分解し、失活化することによる。VIII 因子と V 因子は、相互に類似の遺伝子構造、蛋白構造をしており、ともにトロンビンの限定分解を受け活性化される。APC は、VIII a 因子ならびに Va 因子の高分子サブユニットを分解して凝固補酵素活性を消失させる⁽²³⁾。APC による VIIIa 因子の失活化により IXa 因子による第 X 因子の

活性化速度は低下し、Xa 因子の生成は著しく低下する。さらに、Va 因子の失活化により、Xa 因子によるプロトロンビンの活性化速度は低下し、生成トロンビン量は著しく減少する。さらに、トロンビンは、フィブリノゲン凝固作用のほかにも、血小板の活性化、第 VIII, V 因子の活性化などのポジティブフィードバックによる凝固促進作用を有するため、APC によるトロンビン生成の阻害は、必然的に凝固反応の阻止につな

図4 ■ トロンビンの凝固促進作用とトロンビンによるプロテインC凝固制御系の活性化

がる。

ところで、APC による VIIIa 因子の失活化は、過剰量の IXa 因子により、また Va 因子の失活化は過剰量の Xa 因子により拮抗的に阻害される。VIIIa 因子への IXa 因子の結合部位ならびに Va 因子への Xa 因子の結合部位は、ともに APC の結合部位と等しいかあるいは非常に接近したものと考えられる。VIII 因子はトロンビンのほかに Xa 因子によっても活性化され、 M_r 105,000 の高分子サブユニットと、 M_r 75,000 の低分子サブユニットからなる VIIIa 因子になる。しかし、Xa 因子による活性化は、反応がさらに進むと VIIIa 因子活性の低下につながる。この原因は、Xa 因子が APC による VIIIa 因子の高分子サブユニット分解部位と同一部位を分解することによることが明らかにされた。

生理的な APC の凝固補酵素蛋白の失活化には、別のビタミン K 依存性蛋白のプロテイン S が不可欠な補酵素蛋白として関与する。プロテイン S は、血漿中および血小板顆粒内に存在し、血小板内のプロテイン S は血小板の活性化に伴い細胞膜表面に露呈する。また、血漿中のプロテイン S の一部は、intact な血小板表面に結合して存在する。このような細胞膜表面のプロテイン S は APC のレセプターとして機能し、APC の陰性荷電リン脂質への結合ならびに VIIIa 因子、Va 因子の分解失活化を促進する^(24,25)。一方、プロテイン S の APC に対する補酵素活性は、補体系制御因子の C4b 結合蛋白質 (C4bp) によって阻害される。プロテイン S-C4bp 複合体にはプロテイン S の補酵素活性はみられず、逆に補酵素活性を有する遊離型のプロテイン S に対して拮抗的に阻害する⁽²⁶⁾。

2. 線溶促進作用

多血小板血漿に APC を加えた後に、 Ca^{2+} を添加して生成す

るフィブリン凝固塊の溶解時間は、加えた APC 量に依存して短縮する。また、APC を投与したイヌの末梢血液の凝固塊溶解時間は、非投与群よりも著しく短縮される。以上の事実から、Compらは、APC に線溶促進作用のあることを提唱した⁽²⁷⁾。その後の研究から、APC の作用機構として、APC がプラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1) を中和することによるとする説⁽²⁸⁾と、前記の抗凝固作用によりトロンビンの生成が阻害された結果、トロンビン刺激により血管内皮細胞から分泌される PAI-1 の量が減少したことによるとする説がある⁽²⁹⁾。

活性化プロテイン C (APC) の制御と代謝

APC は、血漿中ではプロテイン C インヒビター (PCI) および α_1 -アンチトリプシン (α_1AT) で阻害され、代謝される。PCI は、 M_r 57,000 の 1 本鎖の血漿糖蛋白質である⁽³⁰⁾。cDNA 構造の解析から PCI は、 α_1AT 、 α_1 -アンチキモトリプシン (α_1ACT)、AT III、 α_2 -プラスミンインヒビター (α_2PI)、プラスミノゲンアクチベーターインヒビター-1 (PAI-1)、PAI-2 などと高い相同性 (30~45%) を有する血漿セルピン (serpin) ファミリーの一種であることが明らかにされ

図 5 ■ セルピンのプロテアーゼ阻害

セルピンはプロテアーゼと 1:1 の複合体を形成して阻害する。大部分が安定なアシル結合複合体であるが、一部のセルピンではさらに反応が進む。複合体形成時に生じる COOH 末端ペプチドは、その疎水性領域で分解型セルピンの疎水性領域に結合しており、遊離しないと考えられる。①アシル結合複合体、②四面体中間体、③酵素・反応分解産物複合体

た⁽³¹⁾。PCI は APC の他に、トロンビン、Xa 因子、血漿カリクレインなどを阻害するが、XIIa 因子とプラスミンは阻害しない。PCI による APC やトロンビンの阻害速度は、ヘパリン (5 U/ml) や陰性荷電デキストラン硫酸 (1~10 μ g/ml) で著しく促進される。しかし、血漿カリクレイン阻害に対するヘパリンの促進効果は小さい。APC 阻害に対する PCI の阻害定数 (K_i) は 10^{-8} M であるのに対して、 α_1 AT の阻害定数 (K_i) は 10^{-5} M である。しかし、 α_1 AT の血中濃度は PCI の濃度 (5 μ g/ml) の 1,000 倍にも達することから、 α_1 AT は PCI で処理できない大量の APC が生成された時に作用するものと考えられる⁽³²⁾。PCI や α_1 AT の APC 阻害機構は、セルピン蛋白質に共通してみられるようにプロテアーゼとインヒビターが 1:1 のアシル結合複合体を形成することによる (図 5)。反応時、PCI や α_1 AT の反応部位の P_1 - P_1' 結合は、APC によって切断され、インヒビターの P_1 部位アミノ酸と APC の活性中心の Ser 残基間にアシル結合が形成される。同時に PCI や α_1 AT から C 末端側ペプチドが解離されるが、このペプチドは、ペプチド内の疎水性領域を介して N 末端側断片と結合して遊離しない。APC·PCI 複合体の生成は血管内でのプロテイン C の活性化を示すものであり、各種の血栓性疾患や血管内凝固症候群 (DIC) で高値を示すことから、血液凝固亢進状態を反映する分子マーカーとして注目されている。

*

プロテイン C は、その強力な凝固阻止、線溶促進作用により、凝固系と線溶系を連動させる制御調節物質として機能している。プロテイン C の活性化、活性発現、活性制御に関与する種々の因子が明らかにされ、近年進歩の著しい遺伝子工学的手法に基づいた蛋白質工学的研究により、各因子間の相互作用や構造と機能の相互関係が詳細に検討されている。一方、recombinant プロテイン C や recombinant TM を血栓症の治療や予防に用いる試みがなされ、他方、血漿中の APC·PCI 複合体は血栓塞栓症の分子マーカーとして、また血漿

中の可溶性 TM は血管内皮傷害性疾患の分子マーカーとして応用されようとしている。プロテイン C が発見されて約 15 年、この間に研究は基礎から臨床へと発展した。今後の進展が楽しみである。

文献

- 1) J. Stenflo : *J. Biol. Chem.*, 251, 355 (1976).
- 2) W. Kisiel : *J. Clin. Invest.*, 64, 761 (1979).
- 3) W. H. Seegers, E. Novoa, R. L. Henry *et al.* : *Thromb. Res.*, 1, 443 (1972).
- 4) P. Fernlund & J. Stenflo : *J. Biol. Chem.*, 257, 12170 (1982).
- 5) J. Stenflo & P. Fernlund : *J. Biol. Chem.*, 257, 12180 (1982).
- 6) G. L. Long, R. M. Belagaje & R. T. A. MacGillivray : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81, 5653 (1984).
- 7) D. C. Foster, S. Yoshitake & E. W. Davie : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4673 (1985).
- 8) R. J. Beckman, R. J. Schmidt, R. F. Santerre, J. Plutzky, G. R. Crabtree & G. L. Long : *Nucleic Acids Res.*, 13, 5233 (1985).
- 9) J. Plutzky, J. A. Hoskins, G. L. Long & G. R. Crabtree : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 546 (1986).
- 10) A.-K. Öhlin, G. Landes, P. Bourdon, C. Oppenheimer, R. Wydro & J. Stenflo : *J. Biol. Chem.*, 263, 19240 (1988).
- 11) M. Suzuki, K. Wakabayashi, Y. Sumi, Y. Ichikawa, T. Hayashi & K. Suzuki : *Thrombo. Haemostas.*, 62, 169 (1989).
- 12) D. C. Foster, S. Yoshitake & E. W. Davie : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82, 4673 (1985).
- 13) J. Plutzky, J. A. Hoskins, G. L. Long *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 83, 546 (1986).
- 14) M. Matsuda, Y. Sakata, T. Sugo, S. Tanabe, J. Mimuro & H. Murayama : *N. Engl. J. Med.*, 319, 1265 (1988).
- 15) J. D. Klein & F. J. Walker : *Biochemistry*, 25, 4175 (1986).
- 16) J. L. Martinoli & K. Stocker : *Thromb. Res.*, 43, 253 (1986).
- 17) W. G. Owen & C. T. Esmon : *J. Biol. Chem.*, 256, 5523 (1981).
- 18) K. Suzuki, H. Kusumoto, Y. Deyashiki, J. Nishioka, I. Maruyama, M. Zushi, G. Honda, S. Yamamoto & S. Horiguchi : *EMBO J.*, 6, 1891 (1987).
- 19) M. Zushi, K. Gomi, S. Yamamoto, I. Maruyama, T. Hayashi & K. Suzuki : *J. Biol. Chem.*, 264, 10351 (1989).
- 20) T. Hayashi, M. Zushi, S. Yamamoto & K. Suzuki : *J. Biol. Chem.*, in press (1990).
- 21) S. A. Steiner, G. W. Amphlett & F. J. Castellino : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 94, 340 (1980).
- 22) S. A. Steiner & F. J. Castellino : *Biochemistry*, 24, 609 (1985).
- 23) K. Suzuki, J. Stenflo, B. Dahlbäck & B. Teodorsson : *J. Biol. Chem.*, 258, 1914 (1983).
- 24) F. J. Walker : *J. Biol. Chem.*, 256, 11128 (1981).
- 25) K. Suzuki, J. Nishioka, M. Matsuda, H. Murayama &

- S. Hashimoto : *J. Biochem.*, 96, 455 (1984).
- 26) J. Nishioka & K. Suzuki : *J. Biol. Chem.*, 265, 9072 (1990).
- 27) P. C. Comp & C. T. Esmon : *J. Clin. Invest.*, 68, 1221 (1981).
- 28) Y. Sakata, D. J. Loskatoff, C. L. Gladson, C. M. Hekman & J. H. Griffin : *Blood*, 68, 1218 (1986).
- 29) N. J. De Fouw *et al.* : *Thromb. Haemostas.*, 60, 328

- (1988).
- 30) K. Suzuki, J. Nishioka & S. Hashimoto : *J. Biol. Chem.*, 258, 163 (1983).
- 31) K. Suzuki, Y. Deyashiki, J. Nishioka, K. Kurach, M. Akira, S. Yamamoto & S. Hashimoto : *J. Biol. Chem.*, 262, 611 (1987).
- 32) M. J. Heeb & J. H. Griffin : *J. Biol. Chem.*, 263, 11613 (1988).

ラグタイム ♪♪♪

Time Lag

朽ちるもの、朽ちないもの

「朽ちるものは朽ちないものを着、死ぬものは不死を着なければならぬ」(コリント人への第1の手紙15章52～53節)。これは使徒パウロの言葉であるが、有名なヘンデルのオラトリオ『メサイア』の中でも使われている。ハレルヤコーラスでクライマックスを迎えた後に曲は終曲に向かうが、トランペットの音とともに始まるパスのアリアがそれである。我々の肉体は mortal であるがキリストの贖罪によって immortal なものに変えられ、死に勝利することができるという意味が歌われる。

細胞生物学でよく実験に供せられる HeLa 細胞は、当時 31 歳であった黒人女性の子宮頸ガン由来の上皮様細胞である。本人は亡くなったが HeLa 細胞は生き続けている。いつまでも継代できるという性質はガン細胞の著しい特色であり、正常細胞は mortal であるがガン細胞は immortal であるといえる。

mortal なものがガン化によって immortal なものに変えられるという説明は、ちょっと聞くとなるほどと思われるが、考えてみるとかなり不思議な感じがしないでもない。ガン化の原因には、放射線、化学発ガン剤、ウイルスなど種々あるが、いずれもある特定の遺伝子に変化が起こったためである。

最近、ある種のガンウイルスにはガン化遺伝子 (oncogene) の他に、細胞不死化遺伝子 (cell immortalizing gene) があることが判明した。初代培養の正常細胞でガン化を起こさせるにはガン化遺伝子の働きだけでは不充

分で、不死化遺伝子との共同作用ではじめてガン化が成立するというのである。

一般に、脳の細胞であるニューロンやグリア細胞は細胞が培養できないことが研究の難点とされていたが、不死化遺伝子の導入によって種々の性質をもった神経系の細胞も株化され培養することができるようになった。

一方、ガン抑制遺伝子といわれているものも見いだされ注目されている。代表的なものは網膜芽細胞腫 (retinoblastoma) の遺伝子で、Rb 遺伝子と呼ばれヒト染色体 13 に存在している。正常のヒトではこの遺伝子が働いているが、突然変異によって働かなくなると、ガン遺伝子の働きを抑制することができなくなるために網膜芽細胞腫が発生すると説明されている。

多細胞生物は、受精卵から個体に至るまで膨大な細胞分裂を経て発生したのであるから、どの細胞も分裂能はあったはずで、たとえ正常細胞といえども例外ではない。不死化遺伝子の働きも正常細胞で行なわれている反応のバランスを崩しているためと考えるほうが自然である。よく名は体を表わすというが、遺伝子の名称はそうともいえない場合が多い。

前述のパウロの言葉は、生物学の世界では「朽ちないものが朽ちるものを着、死なないものが死ぬものを着る」が正しいような気がする。

不老不死は古来、人間の関心のあることで、浦島太郎の場合、竜宮城で乙姫と暮らしている間是不老不死で、たまた箱から出る煙によって mortal なものへと変えられる。これはこれで大変興味深い話である。

(夢遊子)