

発がん抑制因子PDCD4の炎症における役割は？

保田 倫子

炎症は病原体や物理的刺激、化学的刺激などから身体を守る反応であり、本来、生体に備わる防御機構である。たとえば、怪我によって皮膚が腫れたり、熱を持つことは、傷ついた細胞を取り除こうとするためであり、風邪を引いて熱が出たり、のどが痛くなるのは、風邪の原因となっているウイルスや菌を体外に追い出そうとするためである。怪我が治る、もしくは風邪の原因である感染源が排除されると、炎症は回復段階に入る。しかし、炎症が長く続いて慢性化してしまうこともしばしばみられる。この、いわゆる「慢性炎症」は、さまざまな疾病や多種のがんの発生・進展に深く関わることが古くから知られている。肝炎から肝硬変を経由した肝がん、潰瘍性大腸炎からの大腸がん、ヒトパピローマウイルス感染による子宮頸がん、石綿（アスベスト）による物理的刺激による炎症から引き起こされる肺がん、ピロリ菌感染による慢性萎縮性胃炎からの胃がんなどは一般的にもよく知られた例である。

慢性炎症により産生される炎症性サイトカイン、活性酸素種、活性窒素種、ケモカインなどはがんの発生・進展にも関連する。また、慢性炎症が起こると、免疫系細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖、血管新生など間質細胞（免疫系細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞など）において症状が多く見られる。同様な症状はがん組織でも見られ、がん細胞と間質細胞が作る「腫瘍微小環境（tumor microenvironment）」とがん細胞の相互作用ががんの発生・進展に深く関わっている。よって、炎症反応の抑制を標的としたがん予防やがん抑制効果を示す報告例は多々ある。では、逆に、がんを抑制するタンパク質は炎症に対してどのような効果を示すのだろうか？

タンパク質であるProgrammed cell death 4 (PDCD4)をコードする遺伝子は、1995年、アポトーシス中に誘導される遺伝子として発見され、ショウジョウバエからヒトを含む脊椎動物に至るまで高度に保存されていることが明らかになった。発見時は、PDCD4の機能についてまったく不明であったが、数年後にYoungらによって、がん細胞の増殖を抑制する作用を示すことが確認され¹⁾、その後、がん化が進行するに伴い発現が低下することも明らかとなった。2015年4月現在、450報近くあるPDCD4に関連する論文のうち、7割以上ががんに関連する論文であり、PDCD4はがんに対して抑制的に働くタンパク質としての地位を確立している。PDCD4の機能

としては、JNKシグナル伝達系の抑制、AP-1、NF- κ Bなどの転写因子の転写活性抑制、また、cap構造依存のおよびIRES依存的なタンパク質の合成（翻訳）に対する抑制があげられる。他の遺伝子発現を調節するとされる短い一本鎖RNAであるmiRNAのうち、がんにおいて発現レベルが高いことが注目されているmiR-21は、PDCD4の翻訳を抑制し発現レベルを低下させる。これによりAP-1の転写活性が上昇してmiR-21の発現が亢進する、というネガティブフィードバックループも提唱されている²⁾。

その一方で、近年、PDCD4のがん以外での役割についても注目が集まっており、中でも炎症反応における役割に関して2010年ごろからさかんに研究が行われている。しかし、リポ多糖（LPS）が引き起こす炎症反応におけるPDCD4の役割は、報告例だけでもさまざまで、その役割の定義は難しい。たとえば、マクロファージ細胞株を用いた例では、LPSはPDCD4の発現を低下させて炎症性サイトカインの産生を促すため、PDCD4は炎症反応に対して抑制的に作用することが考えられる³⁾。マウスを用いた報告例では、LPS投与による死亡率がPDCD4の遺伝子を欠損させたマウスでは低下している⁴⁾。他にも、ラットマクロファージおよびヒト単球細胞株にナノ粒子を作用させると炎症反応が生じ、PDCD4の遺伝子発現が低下する例や、慢性炎症が関連する疾病のモデルではPDCD4の発現が上昇し、炎症を亢進させる例なども報告されている^{5,6)}。

推測に過ぎないが、がん以外の状態では、免疫細胞vs動物個体や臓器、炎症の初期段階vs回復段階でPDCD4の役割が違う可能性がある。その時の状況によって役割が違う……当たり前と言えば当たり前なのだが、PDCD4について、炎症反応での複雑である（かもしれない）その役割が今後明らかとなることは興味深く、炎症反応および炎症性疾患の制御の標的となり得ることが期待できる。

- 1) Young, M. R. *et al.*: *Trends Mol. Med.*, **9**, 36 (2003).
- 2) Yamamichi, N. *et al.*: *Clin. Cancer Res.*, **15**, 4009 (2009).
- 3) Yasuda, M. *et al.*: *Mol. Carcinog.*, **49**, 837 (2010).
- 4) Sheedy, F. J. *et al.*: *Nat. Immunol.*, **11**, 141 (2010).
- 5) Ronzani, C. *et al.*: *Cell Biol. Toxicol.*, **30**, 137 (2014).
- 6) Merline, R. *et al.*: *Sci. Signal.*, **4**, ra75 (2011).