

細胞死抑制機能を持つ bcl-2 がん遺伝子の発見

辻本 賀英 (大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター教授)

1949年	11月7日生まれ	1988年	米国ウイスター研究所 Associate Professor
1972年	大阪大学理学部生物学科卒業		
1977年	大阪大学大学院理学研究科終了	1991年	大阪大学医学部バイオメディカルセンター教授
1977年	米国カーネギー発生学研究所リサーチフェロー		
1979年	国立基礎生物学研究所助手	1979年	朝日奨励賞受賞
1983年	米国ウイスター研究所客員研究員	1988年	Leukemia Society America Scholar (米国) 受賞
1985年	米国ウイスター研究所 Assistant Professor		

業績の概要

がん細胞には頻りに染色体異常が認められるが、中でも2染色体間で染色体断片を交換する転座は、細胞が持つがん遺伝子の活性化を誘起し、細胞のがん化に重要な役割を果たしている。辻本博士は、がん遺伝子の新しい検索法としてこの染色体転座を利用し、1985年にこの方法を用いた最初のがん遺伝子 (bcl-2 と命名) の単離に成功した。さらに、それまで発見されていたがん遺伝子が細胞増殖に関与していたのに対して、bcl-2 が細胞死 (特に、生理的な細胞死、アポトーシス) を抑制するという極めてユニークな生理機能を持つことを発見した。同時に、染色体転座の分子構造を DNA レベルで解析することにより、転座は、抗体遺伝子の再編成機構の誤りにより発生することを示し、長年不明であった染色体異常発生の一つの分子機序を明らかにした。

従来、発ガンは、細胞の増殖促進機能が重要な働きをしているという視点から解析されてきたが、bcl-2 が持つ細胞死抑制機能の発見は、発ガンにおいて細胞死抑制が重要なステップであるという極めて重要な発見となった。一方、アポトーシスは、多くの生命現象 (発生時の形態形成、免疫系の成立、臓器のホメオスタシス維持など) に重要な寄与をしているが、その分子機序の多くは不明なままであった。bcl-2 の発見は細胞死をコントロールする遺伝的手段を提供することになり、細胞死が関与する生命現象の解明や細胞死そのものの分子機構の解明に重大な貢献をしてきた。bcl-2 の発見は、現在非常に盛んになりつつあるアポトーシスの分子生物学的研究の火蓋を切る役割をしたと言っても過言ではない。

辻本博士は、bcl-2 遺伝子の発見以来、bcl-2 の総合的な解析に携わっている。特に、bcl 遺伝子発現の解析、bcl-2 遺伝子を活性化する種々の染色体転座の解析、種々の組織で bcl-2 遺伝子過剰発現トランスジェニックマウスの確立と解析、bcl-2 遺伝子による神経細胞死抑制の確認、bcl-2 たんぱくのミトコンドリア内膜局在説の否定と正しい細胞内局在の同定等を行ってきた。最近では、bcl-2 トランスジェニックマウスを用いた発ガン機構の詳細な解析、bcl-2 を欠損したマウスの確立と解析および bcl-2 の生化学的機能の解析等と、細胞死および発ガンの分子生物学的研究において多数の重要な貢献をしてきた。

これらの業績は、Nature, Cell, Science を含む一流欧米学術誌に多数発表され、国際的に高い評価を得ている。

褒賞業績に関する主要論文

- 1) Tsujimoto, Y., Yunis, J., Onarato-Showe, L., Erikson, J., Nowell, P. C., and Croce, C. M.: Molecular Cloning of the Chromosomal Breakpoint of B-cell Lymphomas and Leukemias with the *t*(11; 14) Chromosome Translocation. *Science*, **224**, 1403-1406, 1984.
- 2) Tsujimoto, Y., Finger, L. S., Yunis, J., Nowell, P. C., and Croce, C. M.: Cloning of the Chromosome Breakpoint of Neoplastic B-cells with the *t*(14; 18) Chromosome Translocation. *Science*, **226**, 1097-1099, 1984.
- 3) Tsujimoto, Y., Cossman, J., Jaffe, E., and Croce, C. M.: Involvement of the *bcl-2* Gene in Human Follicular Lymphoma. *Science*, **228**, 1440-1443, 1985.
- 4) Tsujimoto, Y., Gorham, J., Cossman, J., Jaffe, E., and Croce, C. M.: The *t*(14; 18) Chromosome Translocations Involved in B-cell Neoplasms Result from Mistakes in V-D-J Joining. *Science*, **229**, 1390-1393, 1985.
- 5) Garcia, I., Martinou, I., Tsujimoto, Y., and Martinou, J.-C.: Prevention of Programmed Cell Death of Sympathetic Neurons by the *bcl-2* Proto-oncogene. *Science*, **258**, 302-304, 1992.
- 6) Shimizu, S., Eguchi, Y., Kosaka, H., Kamiike, W., Matsuda, H., and Tsujimoto, Y.: Prevention of Hypoxia-induced Cell Death by *bcl-2* and *bcl-xL*. *Nature*, **375**, 811-813, 1995.
- 7) Tsujimoto, Y., Jaffe, E., Cossman, J., Gorham, J., Nowell, P. C., and Croce, C. M.: Clustering of Breakpoints on Chromosome 11 in Human B-cell Neoplasms with the *t*(11; 14) Chromosome Translocation. *Nature*, **315**, 340-343, 1985.
- 8) Tsujimoto, Y. and Croce, C. M.: Analysis of the Structure Transcripts and Protein Products of *bcl-2*, the Gene Involved in Human Follicular Lymphoma. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 5214-5218, 1986.
- 9) Haluska, F. G., Finver, S., Tsujimoto, Y., and Croce, C. M.: The *t*(8; 14) Chromosomal Translocation Occurring in B-cell Malignancies Results from Mistakes in V-D-J Joining. *Nature*, **324**, 158-161, 1986.
- 10) Negrini, M., Silini, E., Kazak, C., Tsujimoto, Y., and Croce, C. M.: Molecular Analysis of *bcl-2*: Structure and Expression of the Murine Gene Homologous to the Human Gene Involved in Follicular Lymphoma. *Cell*, **49**, 455-463, 1987.
- 11) Reed, J. C., Tsujimoto, Y., Alpers, J. D., Croce, C. M., and Nowell, P. C.: Regulation of *bcl-2* Protooncogene Expression during Normal Human Lymphocyte Proliferation. *Science*, **236**, 1295-1299, 1987.
- 12) Haluska, F. G., Tsu, and Croce, C. M.: Oncogene Activation by Chromosome Translocation in Human Malignancy. *Ann. Rev. Gnet.*, **21**, 321-345, 1987.
- 13) Tsujimoto, Y.: Overexpression of the Human BCL-2 Gene Product Results in Growth Enhancement of Epstein-Barr Virus-immortalized B-cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*,

86, 1968-1962, 1989.

- 14) Tsujimoto, Y.: Stress-resistance Conferred by High Level of bcl-2 a Protein in Human B Lymphoblastoid Cell. *Oncogene*, 4, 1331-1336, 1989.
- 15) Haldar, S., Beaty, C., Tsujimoto, Y., and Croce, C. M.: The bcl-2 Gene Encodes a Novel G Protein. *Nature*, 342, 195-198, 1989.
- 16) Borzillo, G. V., Endo, K., and Tsujimoto, Y.: Bcl-2 Confers Growth and Survival Advantage to IL-7-dependent Early Pre-B Cells which Become Factor-independent by a Multiple Process in Culture. *Oncogene*, 7, 869-876, 1992.
- 17) Kamada, S., Shimono, A., Shinto, Y., Tsujimura, Y., Takahashi, T., Noda, T., Kitamura, Y., Kondoh, H., and Tsujimoto, Y.: Bcl-2 Deficiency in Mice Leads to Pleiotropic Abnormalities: Accelerated Lymphoid Cell Death in Yhumus and Spleen, Polycystic Kidney, Distorted Intestine and Hair hypopigmentation. *Cancer Res.*, 55, 354-359, 1995.
- 18) Miyazaki, T., Liu, Z.-J., Kawahara, A., Minami, Y., Yamada, K., Tsujimoto, Y., Barsoumian, E. L., Perlmutter, R. M., and Taniguchi, T.: Three Distinct IL-2 Signaling Pathways Mediated by bcl-2, c-myc, and lck Cooperate in Hematopoietic Cell Proliferation. *Cell*, 81, 223-231, 1995.