

2018年8月

<海外文献紹介>

## **A Zombie LIF Gene in Elephants Is Upregulated by TP53 to Induce Apoptosis in Response to DNA Damage.**

象ではゾンビのように蘇った LIF 遺伝子が DNA 損傷による p53 により活性化され細胞死を誘導する

Vazquez, J. M., Sulak, M., Chigurupati, S., & Lynch, V. J.

Cell Reports 24: 1756-1776, 2018.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30110634>

発癌は細胞分裂による複製ストレスが要因と仮定すると、細胞数が多いと分裂回数が多くなり、大型動物は発癌リスクが高いと考えられる。しかし癌の発生率と体のサイズに相関がなく、Peto のパラドックスと呼ばれている。象などの大型動物は人間にはない特別な抗癌メカニズムを持つことが推定されている。人間は体重 60 kg で細胞数が 37 兆個と推定されているので、象の体重は 6,000 kg で人間の 100 倍なので、単純に細胞数は 3,700 兆個と推定される。ちなみにマウスの細胞数は、80 億個と算定されていて、体重 30 g とすると桁は合致している。

著者等は、象を含む近蹄類の遺伝子を詳細に調べ、象の細胞には癌抑制因子として働ける Leukemia inhibitory factor (LIF) 遺伝子が特徴的に多コピー存在していることを明らかにした。特に配列情報から偽遺伝子と推測された細胞質型 LIF6 が実際に機能的に発現し、DNA 損傷薬に対する細胞死の感受性が高いことを明らかにした。象細胞は、DNA 損傷応答メディエーターである p53 によって LIF6 が活性化され、DNA が損傷した細胞に細胞死を引き起こすと結論している。また LIF6 を他の動物種細胞に導入しても象細胞と同じように DNA 損傷薬に対する細胞死が高まること、また細胞死はカスパーゼ阻害で抑制できることも実証している。象は LIF6 を甦らせることで DNA 損傷を受けた細胞を積極的に細胞死させ、大きな体の恒常性を維持していると考えられる。

進化の過程で、象は他の動物とは異なる固有の抗癌システムを構築したことが示唆され、老化細胞も同じようなシステムで制御しているかなど、興味の尽きない論文であった。

(文責：清水孝彦)