

1. はじめに

日本人の死因第 1 位といえば癌。実に死者総数の 27.4%をも占めている。一方、象が生涯癌で死ぬ確率は 5%に満たないと言われている。2018 年、この「ペトのパラドックス」が生じる理由の一つを解明した論文が、米シカゴ大学の研究グループによって学術誌「Cell Reports」に発表された。以下では、象の癌を抑制する遺伝子とそのメカニズムなどについて簡単に書いていこうと思う。

2. ペトのパラドックスとは

癌とは、細胞が分裂、増殖する過程において遺伝子のコピーに失敗してできたガン細胞で、ガン細胞の異常増殖が制御できなくなった状態を指す。つまり、細胞の数が多し、大きな動物の方がエラーを起こして癌になる確率は高いはずである。これに基づけば、象が癌になる確率はかなり高いはずである。このような生物の大きさで癌になる確率が一致しない現象は「ペトのパラドックス」と呼ばれている。

3. 癌抑制遺伝子とメカニズムについて

生物は癌抑制遺伝子を持っている。この遺伝子は細胞が分裂するとき遺伝子のコピーに失敗して細胞が破損していないかを見分け、どうするかを決めている。この遺伝子の代表格が TP53 である。冒頭の研究グループは、人間を含む多くの動物の遺伝子には TP53 のコピーが 1 組しか存在しないのに対して、象には 20 組も存在していることを突き止めた。これらの遺伝子は P53 タンパク質を作る。TP53 のコピーが発見した壊れた細胞を P53 タンパク質は修復したり殺したりする。多くの動物の場合では細胞を修復することが多いが、象は細胞を殺してしまうことが多い。このことは細胞がガン化する可能性を軽減している理由の一つと考えられる。

また、研究グループは象と小型哺乳類を対象にして遺伝子の違いについて調査を行った。すると、象は白血病抑制遺伝子(LIF 遺伝子)のコピーも多く保有していることが分かった。この遺伝子は象の仲間のマナティやハイラックスなども保有していることが判っているが、機能しておらず、偽遺伝子である可能性が高いという。

象の保有しているほとんどの LIF 遺伝子も機能していないが、ただ一つのみ機能しているものがあるという。それは LIF6 である。普通、LIF 遺伝子は DNA の塩基配列が RNA に転写され、翻訳して LIF タンパク

質を合成する量、程度によって細胞を修復するか自壊を助けるかを選択できる。しかし LIF6 遺伝子はタンパク質を合成する程度に関わらず、自壊を助けることしか行わない。つまり、LIF6 遺伝子のこの働きはがん化した細胞を自壊させることに繋がり、がん細胞の増殖を防ぐことになる。LIF6 遺伝子の生成したタンパク質は細胞のミトコンドリアを破壊し、化学物質を出させることで細胞を自壊に追い込むようだ。ミトコンドリアは好気呼吸して細胞のエネルギーを作り出す小器官だ。

4. LIF6 遺伝子について

LIF6 遺伝子は壊れた細胞を素早く自壊に追い込むことで癌を抑制することに成功している。しかし、それには欠点がある。それは DNA が少し損傷するだけで細胞がすぐに死滅してしまうことだ。研究者は象の細胞を培養して LIF6 遺伝子の働きを調べた。まず毒性の薬品を加えたが当然死滅する。次に LIF6 遺伝子の生成するタンパク質の量を減らすと、薬品に対する細胞の耐性が向上した。反対に増やすと薬品以前に自然に自壊した。つまり、癌を抑制するという利点は通常時に細胞が死滅してしまう危険と隣り合わせなはずである。

こんな危険と隣り合わせならば野生では自然淘汰されるはずである。しかし実際はそうではない。それは、LIF6 遺伝子の塩基配列は P53 によって活性化するように発達したためである。よって DNA が破損しなければ P53 が生成されず、LIF6 遺伝子の塩基配列は活性化しないため、LIF6 遺伝子のタンパク質は生成されない。よって通常時には細胞は LIF6 遺伝子のタンパク質によって自壊しない様になっている。

この LIF6 遺伝子だが、6 千万年前から役に立たない状態にあった LIF 遺伝子が、2.5 万年前に一部改良されたことで LIF6 遺伝子を作り出せる遺伝子として復活し、再機能化されたので「ゾンビ遺伝子」と呼ばれる。

5. ペトのパラドックスの解消

LIF6 遺伝子を作り出されたこの時期は象の祖先が急激に巨大化したタイミングと一致する。これは LIF6 遺伝子によって癌に罹りにくくなったことがペトのパラドックスを解消し、象の巨大化を促進した可能性を示唆する。

6. おわりに

ペトのパラドックスにはまだまだ分からないことがたくさんある。これからも新たな知見が次々に出てくることだろう。皆さんも生物に少しでも興味を持ってみてはどうだろうか。

7. 参考文献

・ cell reports

<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.07.042>

・ 日本生物物理学会

<https://www.biology.kyushu-u.ac.jp/~koshiba/>

・ logmi biz

癌を抑制する“ありがたい殺し屋”ゾウが持つ「ゾンビ遺伝子」の正体

・ NATIONAL GEOGRAPHIC

ガンを防ぐ「ゾンビ」遺伝子、ゾウで発見