



がん抑制遺伝子 p53 を制御する新しい分子の発見

概要

九州大学生体防御医学研究所の鈴木教授らのグループは、大阪大学の森正樹教授(九州大学客員教授)らのグループと共同して、がん抑制遺伝子として最も重要な p53 遺伝子を制御する新しい分子 PICT1 を発見し、その分子機序を明らかにしました。

この発見によって今後がん患者の生命予後を予測できる他に、新しいがん治療薬の開発にもつながる可能性があります。本研究は 7 月 31 日付け(米国時間)で米国の科学雑誌 Nature Medicine 誌に掲載されます。

背景

p53 遺伝子等の「がん抑制遺伝子」は、がん細胞を自爆死させたり、がん細胞の増殖を防ぐ役割を果たしています。これまでに、放射線照射後の DNA 障害やがん遺伝子の過剰発現によって、p53 遺伝子が活性化されることが知られていましたが、近年これらに加え、リボソーム形成を標的とする薬剤などによる核小体ストレス経路[*注 1]刺激によっても p53 が活性化されることが知られてきました。しかしながら、その経路の全貌は未だ不明のままでした。

また、これまでに染色体 19 番目長腕 13 番目の領域(19q13)[*注 2]が欠損したがんは、予後が圧倒的に良いことから、この領域に存在するがんの予後に関わる遺伝子が長年検索されてきましたが、未だ不明なままでありました。

内容

鈴木教授らのグループは、実験により、下記のことを見出しました。

- ・染色体 19q13 に存在する分子 PICT1 は、核小体においてリボソーム蛋白質 L11 (RPL11) と結合し、RPL11 を核小体に引き留める作用をすること。
 - ・PICT1 を欠損すると核小体にある RPL11 が核小体の外の核質に移動して核小体ストレス機構が作動し、外に出た RPL11 は同じ核質内にいる MDM2 と結合して、MDM2 の機能を阻害し、これによって p53 が活性化されること
- ◆PICT1 が存在→RPL11 と結合⇒RPL11 が核小体内にとどまる。
◆PICT1 が欠損→RPL11 が核小体の外に出る→核小体ストレス起動→RPL11 は MDM2 と結合→MDM2 機能低下→p53 活性化

さらに

- ・PICT1 が欠損すると、p53 が活性化されて適切な個体発生や細胞生存が不可能になること
- ・PICT1 の発現を抑制した癌細胞株では p53 が活性化されて、がんの進展が抑制されること
- ・PICT1 の発現が低下したヒトがん症例では生命予後(5 年生存率)が良好であること等を明らかにしました。

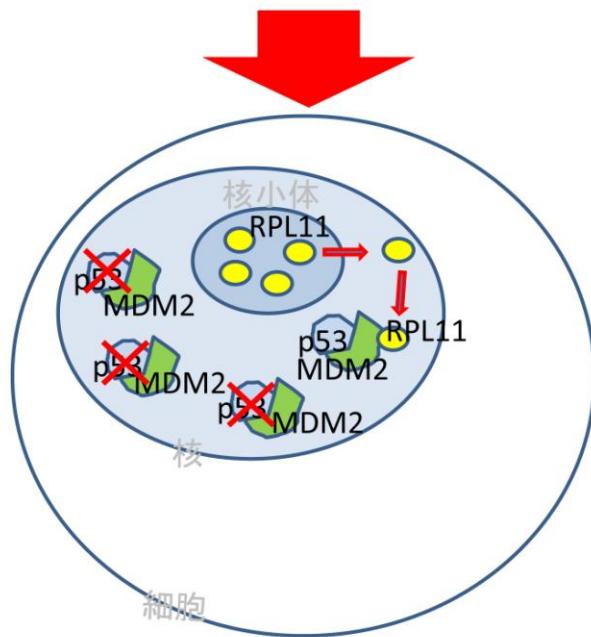
効果と今後の展開

- ①本発見により、PICT1 が個体発生や腫瘍進展に重要であることを明らかにするとともに、癌抑制遺伝子の中で最も重要な p53 遺伝子の制御機構の一端を明らかにしました。
- ②今後摘出がん組織における PICT1 の発現量を測定することで、予後予測が可能となることが期待されます。
- ③今後 PICT1 と RPL11 との結合を阻害する薬剤や PICT1 の発現を抑制する薬剤を探索することによって、新たながん治療薬が生れる可能性があります。

[*注1]

核小体ストレス経路

リボソーム形成を標的とする薬剤
細胞接触・血清除去



p53は普段はMDM2によって分解され、ほとんどみられない状態である。

しかしながら、リボソーム形成を標的とする薬剤やとなりの細胞との接触時や血清除去時には、原因は不明だがRPL11等の蛋白質が核小体から核質に遊離し、核質に豊富に存在するMDM2と結合することによって、p53を分解するMDM2の機能を障害し、これによってp53が増加(蓄積)して、細胞の増殖停止や、細胞死がおこる。

このような機構によってp53が増加する細胞内シグナル経路を核小体ストレス経路と言う。

[*注2]

ヒトには通常 46 本の染色体があり、22 種類が 1 対になっている 44 本の常染色体と 2 本の性染色体に分けられます。常染色体については、対ごとに 1 番から 22 番まで番号がついています。また、染色体には動原体と呼ばれるくびれがあり、そこを境に長腕と短腕と分けて呼ばれます。

【お問い合わせ】

生体防御医学研究所 教授 鈴木 聡
電話：092-642-6835
FAX：092-632-1499
Mail：suzuki@bioreg.kyushu-u.ac.jp

九州大学は2011年に100周年を迎えました



KYUSHU UNIVERSITY 100th 2011
知の世紀を拓く