

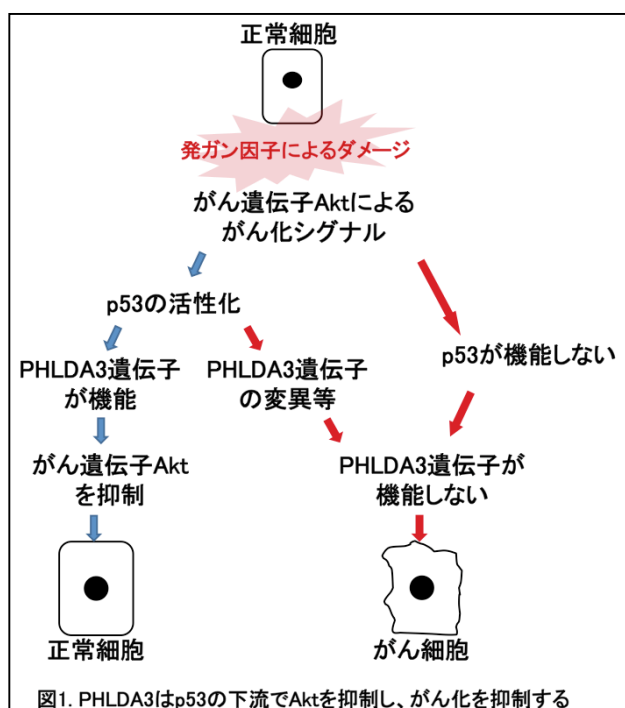
新規癌関連遺伝子の同定による癌化メカニズムの解明

～PHLDA3は新規 Akt 抑制因子であり、癌化を抑制する因子である～

腫瘍生物学分野 大木理恵子

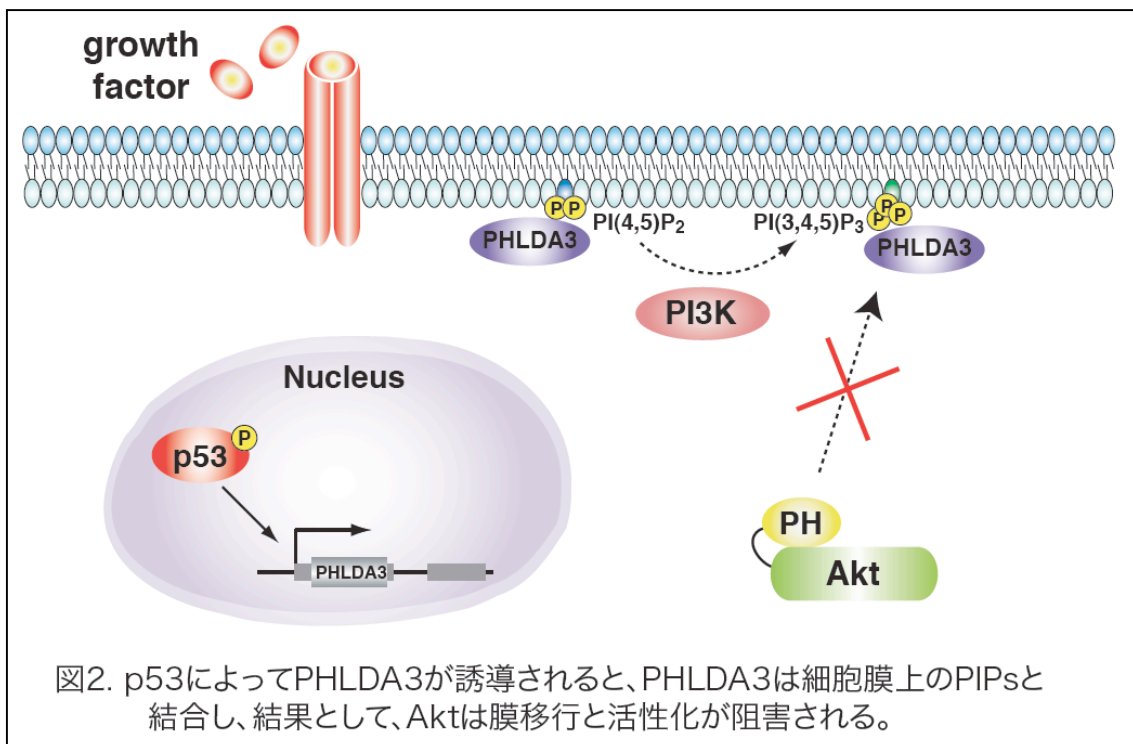
日本人の死因第一位は「癌」であり、癌の克服を目指した研究は大きな社会貢献につながる。分子生物学やゲノム解析の進展を足場に、癌化のメカニズムの解明を目指した癌関連遺伝子（癌抑制遺伝子、癌遺伝子）の研究は大きく進み、多くの重要な遺伝子が明らかにされてきた。しかしながら、肺癌や乳癌のように、研究の比較的進んでいるものでさえ、これまでに明らかにされた遺伝子異常で説明できるのは一部にとどまっており、大部分のものについては未解決のままである。これからも地道な研究が必要とされるゆえんである。癌抑制遺伝子 p53 は、ヒトの癌で最も高頻度に変異が認められており、p53 による癌抑制機能の解明と p53 研究の癌治療及び診断への応用は、癌克服を考えた上でも、最も重要な到達目標の一つである。p53 は転写因子であり、標的遺伝子を転写誘導することにより、細胞にアポトーシスや細胞周期停止、DNA 修復などを引き起こし、癌化を抑制している。癌では高頻度に p53 の DNA 結合ドメインに変異が検出され、p53 の転写因子としての機能欠損が発癌過程において重要である事を物語っている。p53 標的遺伝子は、がん遺伝子 Mdm2、がん抑制遺伝子 PTEN など、がんと直接的な関連を持つ遺伝子が多い。私は、p53 標的遺伝子を同定する事により、新たながん関連遺伝子の同定が可能になると考え研究を進めている。

私はこれまでに Noxa、Reprimo、AEN や PHLDA3 という新規 p53 標的遺伝子を同定した (ref 1-5)。機能未知であったそれぞれの遺伝子の機能を初めて明らかにする事により、p53 がいかにして癌化を抑制するのか明らかにしてきた。Noxa は、ミトコンドリアに局在する Bcl-2 ファミリーに属する BH3 タンパク質であり、p53 依存性のアポトーシスに必須な因子である(5)。一方で、Reprimo は、Cyclin B の活性を抑制し、細胞周期を G2 期に停止させる細胞周期の制御因子である(4)。Reprimo 遺伝子プロモーターは多くのがんでメチル化を受けており、このことから Reprimo の発現ががん化を抑制している事がわかる。また、AEN はアポトーシス誘導に働く exonuclease であり、AEN が p53 依存性アポトーシス誘導に必要な事を見出



した (2)。

さらに、PHLDA3 はがん遺伝子 Akt の新規抑制因子であることを明らかにした (1)。多くのがんで Akt は異常に活性化しており、Akt 活性化はがん化を強く促進する要因の一つである。正常細胞では Akt は p53 によって活性化が抑制されている。ところが、ほとんどのがんで p53 の機能不全が認められており、がん細胞では Akt が抑制されなくなっている。我々は、これまで機能未知であった PHLDA3 遺伝子が、p53 によって誘導される遺伝子であることを見だし、PHLDA3 が p53 による Akt 抑制を担う重要な遺伝子であることを初めて明らかにした (図 1 参照)。PHLDA3 タンパク質は、Akt タンパク質の活性化に必須な細胞膜移行を抑制する機能がある (図 2 参照)。がん抑制において、非常に強いがん化能を持つ Akt の活性を制御する事はとても重要である。実際に PHLDA3 の発現を抑制した細胞では Akt の異常な活性化が認められるとともに細胞ががん化している事が示された。さらに、ヒト肺がんにおいて PHLDA3 遺伝子の高頻度な欠損と Akt 活性の上昇が認められ、PHLDA3 の異常ががん化の原因となっている可能性が高いと考えられた。肺がんを始めとして、ほとんどのがんで Akt は異常に活性化している。PHLDA3 は Akt 抑制因子であるため、今回得られた知見は、これらのがんの治療や診断法の開発につながるものである。



Reference

1. Tatsuya Kawase*, Rieko Ohki[#], *, Tatsuhiro Shibata, Shuichi Tsutsumi, Naoko Kamimura, Johji Inazawa, Tsutomu Ohta, Hitoshi Ichikawa, Hiroyuki Aburatani, Fumio Tashiro and Yoichi Taya. (*These authors equally contributed to the work, [#]corresponding author) PH domain-only protein PHLDA3 is a p53-regulated

repressor of Akt.

Cell, Vol. 136, pp. 535-550, 2009.

2. Tatsuya Kawase, Hitoshi Ichikawa, Tsutomu Ohta, Naohito Nozaki, Fumio Tashiro, Rieko Ohki[#] and Yoichi Taya[#]. ([#]**corresponding author**) p53 target gene AEN is an exonuclease required for p53-dependent apoptosis.

Oncogene, Vol. 27, pp. 3797-810, 2008.

3. Rieko Ohki^{*}, Tatsuya Kawase^{*}, Tsutomu Ohta, Hitoshi Ichikawa and Yoichi Taya. (***These authors equally contributed to the work**) Dissecting functional roles of p53 N-terminal transactivation domains by microarray expression analysis.

Cancer Science, Vol. 98, pp. 189-200, 2007.

4. Rieko Ohki, Hideki Murasawa, Jiro Nemoto, Nobuyuki Tanaka and Tadatsugu Taniguchi. Reprimo, a new candidate mediator of the p53-mediated cell cycle arrest at the G2 phase.

Journal of Biological Chemistry, vol. 275, pp. 22627-22630, 2000.

5. Eri Oda^{*}, Rieko Ohki^{*}, Hideki Murasawa, Jiro Nemoto, Tsukasa Shibue, Toshiharu Yamashita, Takashi Tokino, Tadatsugu Taniguchi and Nobuyuki Tanaka. (***These authors equally contributed to the work**) Noxa, a BH3-only member of the Bcl-2 family and candidate mediator of p53-induced apoptosis.

Science, vol. 288, pp. 1053-1058, 2000.