

研究課題別 事後評価結果

1. 研究課題名: p53とRB蛋白質によるアポトーシスと細胞老化の制御

2. 研究代表者: 田矢 洋一 (国立がんセンター研究所 放射線研究部 部長)

3. 研究内容および成果:

p53とRBタンパク質は代表的な癌抑制タンパク質であり、p53はアポトーシス誘導活性を持つが、RBタンパク質は逆にアポトーシス抑制活性を有する。本研究は、p53によるアポトーシスと細胞老化の誘導機構の解明、およびRBタンパク質のアポトーシス抑制のメカニズムの解明を目的とした。本研究で得られた主な成果は次の通りである。

- 1) エンドサイトーシス時の膜小胞の構造形成に重要な役割を持つクラスリン重鎖が核内にも存在し、p53と結合してp53の転写活性を高め、アポトーシスを強く誘導するという新しい発見を行った。また、p53が細胞膜周辺でクラスリン重鎖と共にエンドサイトーシスや細胞運動の制御を行うことを見出した。これらの発見は、これまで全く無関係とされていた細胞運動とp53をつなぐ新しい研究分野を拓き、p53の失活が癌細胞の浸潤・転移の本質に関わっていることも示唆する特筆すべき成果である。
- 2) 新規に同定されたPOPタンパク質は、p53のN末端側のリン酸化によって特異的に誘導されるターゲットタンパク質の1つであり、イノシトールリン脂質(PIPs)に特異的に結合するPHドメインのみを持つ。このPOPは、細胞膜周辺でPIP3等に結合することにより、生存シグナル伝達の主役AKTの活性化を阻害してアポトーシスを誘導する癌抑制タンパク質であることがわかった。
- 3) p53のSer46をリン酸化する酵素がATM(細胞周期制御因子)であることを同定した。S46の周辺配列はLSPDDとなっており、常識となっているATM認識配列(S/T-Q)とは異なり、Ser-Proの部分をリン酸化していることを新たに発見した。
- 4) RBタンパク質に関しては、DNAダメージを細胞に与えると、ほぼ全てのリン酸化部位が脱リン酸化される一方、Ser612のみリン酸化が強まり、そのリン酸化が転写因子E2F-1とRBタンパク質の結合を促進することを見出した。さらに、このリン酸化はChk1またはChk2によってなされることも確認した。

4. 事後評価結果

4-1. 外部発表(論文、口頭発表等)、特許、研究を通じての新たな知見の取得等の研究成果の状況

期間中の外部発表、特許等の実績を示す。

発表論文:(邦文) 0 件 / (英文) 18 件

口頭発表:(国内) 18 件/(海外) 68 件

特許出願:(国内) 0 件/(海外) 0 件

p53とRBタンパク質についてオリジナルな研究成果を上げており高く評価される。特に、クラスリン重鎖が細胞核の中でp53と結合してp53の転写活性化能を高め、アポトーシスを強く誘導することは、誰も予想しなかった新発見である。また、p53が細胞膜周辺にも存在してエンドサイトーシスに関与していることや、細胞運動を抑制していることも注目に値する発見である。

さらに、DNAダメージに伴うChk1およびChk2によるRBタンパク質のSer612のリン酸化がRBタンパク質とE2F-1との結合を促進することを明らかにし、RBタンパク質のリン酸化による機能制御が従来考えられているより複雑である可能性を示したことは評価出来る。

非常に競争の激しい分野であるが、クラスリン重鎖とp53の結合に関する研究、RBタンパク質のSer612リン酸化の意義に関する研究等、国際的に著名な学術誌に多くの研究成果を発表しており、高く評価される。

4-2. 成果の戦略目標・科学技術への貢献

癌抑制タンパク質であるp53、RBタンパク質は一分子で多くの機能を持ち、細胞増殖の制御において重要で多様な働きをすることは知られているが、これらについて分子的解析を進め、p53がクラスリン重鎖と結合して核内では転写活性化能を高める一方、細胞膜周辺ではエンドサイトーシスの制御を行うこと等、従来予想されていなかった機能を発見した。また、これらがp53の部位特異的なリン酸化によって制御されていることも示した。

さらに、RBタンパク質についても解析し、細胞周期が停止する時期にRBタンパク質のある特定の部位のリン酸化のみが亢進しE2F-1との会合を促進するという、全く予想外の事実も発見した。

これらの発見に対する生理的意義の解明は、今後に残された課題であるが、細胞増殖制御の中心分子とされるp53、RBタンパク質の機能の正確な理解において大きな科学的意義を持ち、極めて高く評価される。これらの分子がヒトの癌で重要な鍵を握る分子であることから、部位特異的な機能解明が癌その他の疾患の治療法の開発に突破口を開く可能性もあり、将来におけるインパクトは極めて高い。

また、p53やRBタンパク質については諸外国でも活発に研究が行われており、激しい競争が繰り広げられているが、クラスリン重鎖によるp53の活性化や、細胞膜周辺におけるp53によるエンドサイトーシスや細胞運動の制御について全く報告されていない。研究成果の水準は高く、今後の研究の展開により重要性が広く認識されることが期待される。

4-3. その他の特記事項(受賞等)

特になし。