

細胞生物学

Three birds with one stone

一石三鳥— p53 の新たな機能

Franck Toledo & Boris Bardot

Nature Vol.460(466-467)/23 July 2009

p53 タンパク質のコアドメインが、マイクロ RNA のプロセシングに影響を及ぼすことがわかった。これは p53 についてわかった第三の抗がん活性である。発がん性の p53 変異のほとんどはコアドメインに影響を及ぼしており、そのためにすべての腫瘍抑制機能が失われる可能性がある。

p53 タンパク質は重要な腫瘍抑制因子の 1 つである。このタンパク質をコードする遺伝子 (*TP53*) は、ヒトのがんのほぼ半数で変異がみられ、そのほかの腫瘍のほとんどでも p53 経路が変異以外の仕組みで不活性化していることがわかっていて¹。p53 は主に転写因子として働き、DNA 損傷などのストレスに応答して特異的な DNA 塩基配列に結合したり、アポトーシスや恒久的な細胞周期停止 (老化) を促す遺伝子を標的として活性化したりする。がんにもみられる *TP53* 変異の大半は、p53 のコア DNA 結合ドメインに影響を及ぼして、p53 の転写活性を失わせる¹。この DNA 結合ドメインを介して、いくつかのアポトーシス制御因子も p53 と相互作用するため、ここに変異があると「二重の打撃」となって、p53 の転写制御の働きと、それとは独立してアポトーシスを促進する働きの両方に影響が出てしまうという説が出されている²。今回、鈴木洋たちは *Nature* 2009 年 7 月 23 日号で、p53 の DNA 結合ドメインに第三の機能があることを報告した³。その機能とは、マイクロ RNA (miRNA) とよばれる低分子 RNA のプロセシングを制御することである。

タンパク質をコードしない 20 ~ 25 ヌクレオチドからなる非コード低分子 miRNA は、哺乳類の遺伝子発現における負の制御因子であり、がんに関与していることを示す証拠が現在集まりつつある⁴。miRNA は、タンパク質をコードするメッセンジャー RNA (mRNA) に塩基配列特異的に結合して、mRNA の安定性を低下させたり、タンパク質への翻訳を阻害したりして、そのタンパク質の発現を低減させる。成熟した miRNA は、次のような連続する 2 つのプロセシング反応によって生成する。まず miRNA 遺伝子の一次転写産物 (pri-miRNA) が、「はさみ」の役目をする Drosha マイクロプロセッサー複合体によって切断されてヘアピン型の中間体 (pre-miRNA) ができ、次にこの pre-miRNA が、別の「はさみ」の役目をするタンパク質 Dicer によるプロセシングを受けて、成熟した miRNA ができあがる。

ヒトのがん細胞では miRNA が広範囲にわたって減少していることが多い。そこで鈴木たちは、こうした減少は、腫瘍抑制因子経路と、miRNA をプロセシングするタンパク質複合体との間に直接的な関連性が存在することを意味するのではないかと考えた。これまでの研究から既に、p53 と miRNA の間に関連性があることはわかっていた。それは、p53 が miRNA 遺伝子ファミリーの 1 つである miR-34 ファミリーの転写を活性化し、アポトーシスや老化を促進する miRNA の産生を招くということである⁵。鈴木たち³は今回、DNA が損傷を受けると、p53 が Drosha 複合体と相互作用して、一群の pri-miRNA が pre-miRNA へプロセシングされるのを促すことを見つけた。さらに、p53 に制御されるこの新しいカテゴリーの miRNA を 6 種類見つけ、これらの miRNA のそれぞれをがん細胞で過剰に発現させると、細胞増殖速度が低下することも明らかにした。このデータは miRNA の過剰発現によるものだが、より生理的な条件下では、p53 による数種類の miRNA の控えめながらも協調した上方制御が、抗腫瘍応答に寄与していると推測できる。

鈴木たち³は、p53 の DNA 結合ドメインは Drosha と相互作用するために必要であることや、おそらく p53 が Drosha 複合体の p68 RNA ヘリカーゼ因子に結合することを示している。彼らは、p53 の DNA 結合ドメインに生じた、p53 の転写活性を失わせる 3 種類のミスセンス変異が、Drosha による pri-miRNA のプロセシングを低減させることを見つけた。そこで、変異型 p53 は pri-miRNA と Drosha 複合体タンパク質の相互作用を低下させるのではないかと考えた。さらに、変異型 p53 が p68 と結合すると、p68 と Drosha 複合体の結合が妨げられることを示唆するデータもある。興味深いことに、ヒト腫瘍に高頻度で見られる R175H や R273H などの変異型 p53 は、Drosha 活性の低下と関連しているが、まれにしかみられない変異型 C135Y は、Drosha に影響を及ぼさないようである³。ヒ

ト腫瘍に特異的な変異型 p53 の出現頻度と、その変異型が Drosha 活性に及ぼす影響の大きさの間に、逆相関関係があるかどうかをさらに調べるには、ほかの変異型 p53 の研究も進める必要があるだろう。

マウスから得られている有力な証拠⁶によれば、変異型 p53 の中には、腫瘍抑制因子としての正常な機能を失っているだけでなく、発がん特性までも獲得しているものがある。変異型 p53 が pri-miRNA と Drosha 複合体タンパク質の相互作用を低減させているのではないかという、鈴木たちの見解¹は、これまで予想もされていなかった、変異型 p53 ががんを引き起こす機構が存在する可能性を示唆するものだ。この知見を過去の研究^{1,2}と総合すると、ヒトのがんでは、p53 の DNA 結合ドメインに影響を及ぼす変異が、1 度に 3 つの腫瘍抑制機能に打撃を与え、実質的に「ハットトリック」を成功させてしまうのだと考えられる。3 つの腫瘍抑制機能とは、標的遺伝子の活性化、転写非依存性アポトーシスの誘導、一群の miRNA のプロセッシングである (図 1)。

そこで重要になるのは、鈴木たちが報告した機構において p53 によって上方制御される miRNA の顔ぶれを、すべて明らかにすることだろう。そうすることで、どの遺伝子産物の機能が抑制されて腫瘍形成が促進されるのかについて、手がかりが得られると考えられる。p53 ファミリーの別のタンパク質である p63 は、雌の生殖細胞における DNA 損傷応答の主要な制御因子だとみられている⁷。鈴木たちは、これについては調べていない。p63 が生殖細胞で miRNA のプロセッシングを制御しているのかも、大いに興味深い問題である。

TP53 は 9 種類の mRNA に転写され、ヒトのがんではそれらの一部が誤った制御を受けている⁸。これらの種類の異なる転写産物が、すべて高効率でタンパク質へ翻訳されるのかどうかについては、ほとんどわかっていない。しかし、これらの mRNA がコードするタンパク質は、p53 の DNA 結合ドメインの大部分を含んでいるはずであり、したがって、miRNA プロセッシングの制御に関与する能力を備えているはずである。最近、p53 経路のいくつかの遺伝子に一塩基多型 (SNP) が見つかった⁹ことで、話は一段と複雑になった。例えば、主要な p53 阻害因子をコードする MDM2 のプロモーターにある SNP は、p53 量を変化させて、特定腫瘍の発生年齢や抗がん治療後の患者生存率に影響を及ぼす¹⁰。この SNP は p53 の量を変化させており、miRNA のプロセッシングにも影響を与えている可能性は高い。このことから、ヒト集団内には miRNA のプロセッシング効率の差異が存在すると考えられ、これにより、がん発症の年齢や頻度、予後にみられる個人差を部分的に説明できるかもしれない。

p53 の機能と考えられるものは増えつつあり¹¹、鈴木たちが見つけた機構³は、DNA 損傷やがんに対する細胞の応答という領域を越えて、意義をもつ。変異型 p53 が p68 RNA ヘリカーゼ因子の Drosha 複合体への結合を阻害することを

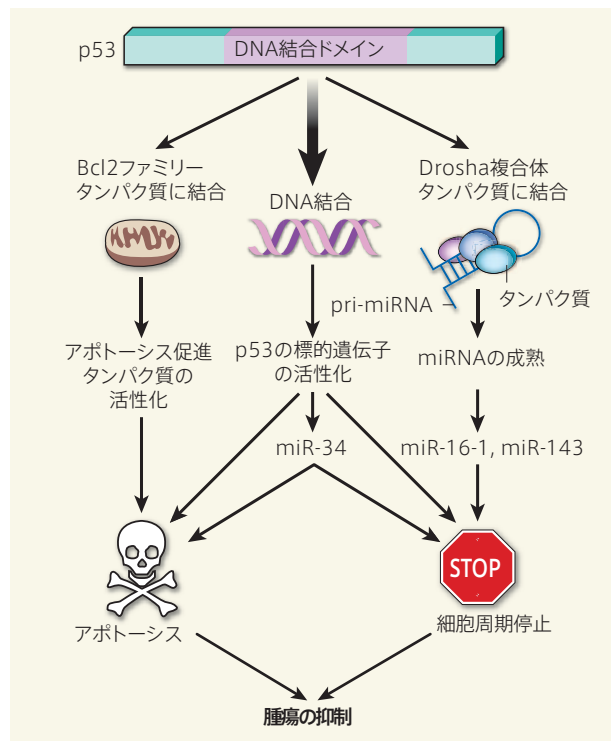


図 1 p53 の 3 つの抗腫瘍機能。DNA 結合ドメインは p53 のコア部分にあり、ここに 3 つの抗腫瘍機能が備わっている。第一に、DNA に結合して標的遺伝子 (miR-34 遺伝子ファミリーなど) を活性化し、アポトーシスや細胞周期停止を引き起こす。第二に、ミトコンドリアで Bcl2 ファミリーのタンパク質と相互作用してアポトーシスを促す。そして第三に、Drosha 複合体のタンパク質と相互作用して一群の miRNA のプロセッシングを促進する。この miRNA 群には、細胞増殖を抑制する miR-16-1 や miR-143 が含まれる。ヒトのがんにみられる p53 変異のほとんどは DNA 結合ドメインにあり、上記 3 つの機能すべてに影響していると考えられる。

示した今回の研究データは、とりわけ興味深い。なぜなら、p68 は RNA スプライシングにもかかわる転写補助制御因子だからである¹²。したがって変異型 p53 は、miRNA プロセッシングだけでなくほかの RNA 代謝も調節していると考えられる。p53 の「宇宙」は膨張を続けており、p53 と Drosha および p68 の相互作用による遺伝子発現の制御が、おそらく次なる「ビッグバン」となるだろう。(船田晶子 訳) ■

Franck Toledo & Boris Bardot, キュリー研究所およびピエール・マリー・キュリー大学 (仏)

- Toledo, F. & Wahl, G. M. *Nature Rev. Cancer* **6**, 909–923 (2006).
- Green, D. R. & Kroemer, G. *Nature* **458**, 1127–1130 (2009).
- Suzuki, H. I. et al. *Nature* **460**, 529–533 (2009).
- Ventura, A. & Jacks, T. *Cell* **136**, 586–591 (2009).
- He, L., He, X., Lowe, S. W. & Hannon, G. J. *Nature Rev. Cancer* **7**, 819–822 (2007).
- Lozano, G. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **17**, 66–70 (2007).
- Suh, E.-K. et al. *Nature* **444**, 624–628 (2006).
- Bourdon, J.-C. et al. *Genes Dev.* **19**, 2122–2137 (2005).
- Whibley, C., Pharoah, P. D. P. & Hollstein, M. *Nature Rev. Cancer* **9**, 95–107 (2009).
- Vazquez, A., Bond, E. E., Levine, A. J. & Bond, G. L. *Nature Rev. Drug Discov.* **7**, 979–987 (2008).
- Vousden, K. H. & Lane, D. P. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.* **8**, 275–283 (2007).
- Fuller-Pace, F. V. *Nucleic Acids Res.* **34**, 4206–4215 (2006).