特別講演

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

企画 ゲノム医学研究センター

平成28年11月12日 於 創立30周年記念講堂

Transcriptional control of metabolic reprogramming by the Max-Mlx Network

Robert N. Eisenman

(Division of Basic Sciences, Fred Hutchinson Cancer Research Center)

講演内容

Mycは、c-Myc, N-Myc, L-Mycという3種類のタンパク質によってファミリーを構成しており、細胞増殖等を促進する上で中心的な働きをする因子です。そして、そのような機能故に、Mycは典型的ながん原遺伝子の一つとして分類されており、実際、Mycはがん細胞の活発な細胞増殖に大いに貢献しています。遺伝子の増幅などにより過剰に発現されたMyc遺伝子は、アミノ酸やヌクレオチドの合成等の、細胞の増殖を根底から支える遺伝子からの転写を促進しています。なお、がん細胞は、Warburg効果とあって、酸素を必要とするTCAサイクルをあまり利用することなく、専ら酸素を必要としない解糖系を使ってATPを得ていますが、それは、Mycの機能によるものであります。また、解糖系を主に用いるということは、アミノ酸やヌクレオチドの合成の為の中間体を得るという意味でも、がん細胞の増殖に取ってメリットのあることであります。なお、がん細胞はMycの過剰発現等によりがん細胞としての特質を維持している場合、栄養飢餓といったストレスに対して極めて弱いことが知られています。但し、その分子基盤に関してはあまり分かっておらず、演者であるEisenman博士は、その点について真っ向から解決すべく研究を行い、一定の成果を得られました。そして、本講演では、その研究成果を中心に話されました。

Mycは細胞増殖に直接、もしくは間接的に関わる遺伝子からの転写を促進する転写因子ではありますが、Mycタンパク質単独では、転写因子として機能するどころか、DNAにも結合することすらできません。Mycタンパク質が上記の機能を発揮する為にはパートナー因子であるMaxと相互作用することが必要であります。ちなみに、このMycが機能する上で必須なMaxは、1991年に本演者らがクローニングし、Science誌に報告した分子であります。また、MaxはMxdファミリーとあって、Mycとは逆に転写に対して負に作用する因子とも結合することができます。それ

故、Maxは、Mycと結合するか、あるいはMxdと結合するかで、細胞が、増殖するべきか、あるいは増殖速度を低下させるべきかという点について絶妙に調節することができる因子であるといえます。

興味深いことには、がん細胞では、Myc-Max-Mxdネットワークとは別に、それと類似したネットワークも並行して機能しており、その経路では、Max-like protein X (Mlx)がMaxに相当する役割を果たしています。また、その経路におけるMycに相当する因子はMondoAであり、抑制の方に関しては、この経路に関してもMxdが関与します。なお、このMondoAはglucose 6-phosphateであるとか、解糖系における中間体のレベルを感知し、その状況に合わせてMondoA-Mlxの活性を調節しています。

Eisenman博士には、本講演において、これらMycの機能に直接、もしくは間接的に関わる因子に関して十分に紹介していただいた上で、Myc遺伝子の高発現に依存したがん細胞状態がその状態を維持されるためには、MondoA-Mlxも同時に活性されていることが重要で、Myc依存的ながん細胞に対して、MondoA-Mlx複合体の機能を抑制した場合、Myc-Maxの活性が保たれていたとしても細胞増殖速度は低下し、最終的にはアポトーシスを起こしてしまうことを明確に示されました。さらには、がん細胞状態を支える上でのMondoA-Mlx複合体の役割の少なくともその一部は、脂肪酸合成、特に不飽和脂肪酸合成の促進であり、実際に、MondoA-Mlx複合体の機能を抑制したがん細胞のviabilityは、オレイン酸を用いて処理することによりかなり保たれるという驚きの結果も示されました。

また、神経膠芽腫など、ある種のがんでは、MondoA-Mlx複合体により発現が調節される遺伝子群が高い発現レベルを保っている群では、それが低い群よりも明確に予後が悪いという興味深い結果も示されました。

Myc遺伝子は、がん細胞の中で最も高発現していることが多いがん原遺伝子の一つであり、がん研究の対象として極めて精力的に研究されている遺伝子であります。

Eisenman博士は、Mycの機能をMyc-Max複合体の機能のみで全てを説明しようとしても駄目で、Myc-Max複合体と並行して機能しているMondoA-Mlx複合体の機能も併せて考える必要があることを明確に示されました。

なお、今回の今年のシンポジウムのテーマは、「幹細胞とがん細胞の共通点から未来医療を考える」ですが、

がん研究の世界の一人者であり、かつ、米国アカデミー会員のお一人である極めて著名なEisenman博士に、このテーマに合致した講演をしていただいたことに対して大変光栄に感じた次第です。

(文責 奥田晶彦)