

特別講演

主催 ゲノム医学研究センター

後援 医学教育センター 卒後教育委員会

平成26年10月31日 於 創立30周年記念講堂1階 大ホール

メタボロームとトランスクリプトーム解析による
癌抑制遺伝子 p53 機能の最前線

田中 知明

(千葉大学大学院 医学研究院細胞治療内科学 内分泌・代謝・血液内科)

p53は代表的ながん抑制遺伝子の1つであり、多くのヒトがん細胞で遺伝子変異が検出されている。p53はDNA損傷や種々のストレスによってその発現が誘導されることが知られており、p53タンパク質は核内で転写因子として機能している。p53のがんにおける作用を明らかにするため、p53によって発現誘導される標的遺伝子の同定ならびにその機能解析が盛んに行われてきており、p53が細胞周期進行の抑制、アポトーシス誘導、DNA損傷に対する修復を促進すること、ならびにその作用メカニズムが分子レベルで明らかにされてきている。p53はDNA損傷を受けた細胞で活性化して細胞周期をG1ならびにG2/M期に停止させ、その間にDNA修復を促進することによりDNA配列に変異が導入されることを抑制すると考えられている。あるいは、修復しきれないと判断されれば、その細胞にアポトーシス(細胞死)を誘導して除去することにより、細胞のがん化を防ぐ役割を発揮していると考えられている。このようなことから、p53はゲノムの守護神と呼ばれている。

最近の研究により、p53の機能として、エネルギー代謝および抗酸化機能にも関与していることが明らかになってきた。p53の標的遺伝子の1つとしてSCO2が同定されており、シトクロームcオキシダーゼの複合体形成を促進することでミトコンドリア呼吸鎖を

制御していることが解明された。また、別のp53標的遺伝子であるTIGARは、解糖系を抑制してペントースリン酸経路を促進することが示された。我々はDNA結合配列情報などを利用して、p53によって転写制御される遺伝子を探索するトランスクリプトーム解析を行い、複数のp53の標的遺伝子を同定し、その中の1つとしてGLS2を見出した。GLS2はミトコンドリアに局在するグルタミナーゼタンパク質をコードしている。GLS2はRNAレベル、タンパク質レベルでp53依存的に誘導されることが示された。また、GLS2のノックダウンおよび過剰発現解析とメタボローム解析から、GLS2はがんに対する抑制機能以外にも、p53依存的にグルタミン代謝を調節し、エネルギー産生に関与することが明らかとなった。

p53は細胞のがん化、細胞周期・分裂、細胞老化において重要な機能を担っているほか、動脈硬化や肥満・糖尿病などの疾患にも関係していると考えられている。p53は細胞内の代謝経路にも関与し、がん発症に密接に関与することが明らかになってきた。最新のゲノム解析技術である次世代シーケンスやメタボロミクス解析などとトランスクリプトーム解析を統合的に行うことにより、p53の新しい機能が解明されると考えられる。

(文責 黒川理樹)