流 れ

癌研究と p53ワールド

六代 範¹

1 群馬県前橋市昭和町3-39-22 群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学

文献情報

投稿履歴：

受付 平成28年11月30日

修正 平成28年12月1日

採択 平成28年12月8日

論文別刷請求先：

六代 範

〒375-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-22

群馬大学大学院医学系研究科病態腫瘍薬理学

電話：027-220-7962

E-mail: srokudai@gunma-u.ac.jp

p53ワールド

「ゲノムの守護神」と称され、癌研究のスターとして君臨する癌抑制遺伝子 p53 は、1979 年に腫瘍ウイルス SV40 により形質転換した癌細胞で高発現する「癌遺伝子」としてひっそりとデビューを飾った。皮肉にもその後約 10 年間にわたり癌遺伝子として定着するものの、1988 年にマウス野生型 p53 のシークエンスが決定し、翌 1989 年にはじめて Bert Vogelstein 博士らのグループによりヒトの大腸癌に p53 遺伝子の変異・欠失が高頻度に認められることが報告され、発見から 10 年の時を経てようやく癌抑制遺伝子として認識されるようになった。さらに、1990 年には、胚細胞変異によって若年性に癌を発症する Li-Fraumeni 症候群の原因遺伝子であることが明らかとなり、続いて p53 ノックアウトマウスが発癌性を示すことが報告され、p53 が癌抑制遺伝子であることが決定的となるのである。

その後、多数の癌において、変異・欠失が明らかとなり、癌抑制遺伝子の代表として多くの研究者たちの関心を集めるようになる。p53 が細胞ストレスで誘導される転写因子であり、細胞周期停止やアポトーシス誘導作用を有することが次々と明らかになり、これらの機能が腫瘍抑制機能の主体であると考えられてきた。

しかしながら、近年、様々な生理作用を持つ下流遺伝子が次々に発見され、p53 は想像以上に多彩な機能を持つことが分かってきている。最近では、解糖系や活性酸素調節、

ミトコンドリア呼吸、エネルギー代謝、オートファジー、iPS 制御、miRNA プロセッシング制御など新たな細胞生理機能や、心血管系制御や内分泌代謝調節機能など病理学的な役割が報告されるようになり、癌研究のみならず、あらゆる生命科学分野のキーワードにも登場するようになってきたと言っても過言ではない。

癌研究との出会い

私は、東京大学分子細胞生物学研究所の鶴尾隆教授の門を、学部 4 年生時に叩いて以降、博士課程修了までの 6 年間にわたり、癌の基礎研究、癌分子標的治療研究を行ってきました。¹ 当時、癌化学療法といえば細胞毒性型抗癌剤が主流の時代に、イマチニブ（グリベック®）やゲフィチニブ（イレッサ®）といった分子標的薬の細胞生存シグナル経路に及ぼす影響を検討したり、鶴尾先生が主宰された「がん分子標的治療研究会（現・日本がん分子標的治療学会）」を通して、これらの「魔法の弾丸」が世に出ていくのを見てきたので、これらの分子標的薬にはひとしおの思い入れがあります。

2003 年に国立がんセンター研究所（現・国立がん研究センター）に研究員として赴任してからは、白血病において染色体転座により生じる融合遺伝子産物による癌化や癌悪性化機構についての研究を行い、急性骨髄性白血病において、融合遺伝子を生じるアセチル化酵素が p53 と複合体を

形成することを報告しました。² p53 は構造解析や活性調節機構の研究から、リン酸化やアセチル化などの修飾を受けたり、ユビキチン-プロテアソーム系で分解調節を受けることが示されており、複雑な細胞内シグナルネットワークにより、量的・質的に厳密にコントロールされていることが明らかになってきています。

トップサイエンティストとの出会い

この報告をきっかけとして、同国立がんセンター、田矢洋一先生の研究班に参加させて頂き、p53 研究の奥深さに感銘を受けるとともに、米国 NY で開催された国際 p53 学会にて演題発表を行うことになりました。研究の本場アメリカでは、p53 研究の世界の第一人者たちの研究内容や熱意に、ただただ圧倒される中で、私の発表内容に興味を持ってくれたのが、後にアメリカ留学先のボスとなる Carol Prives 教授でした。全米広しといえども、p53 の基礎研究で NIH の大型グラントを取っている PI は数える程しかなく、彼女はその一人であると同時に、30 年以上に渡って p53 学会を通じて、p53 研究の方向性を先導してきた一人でもあります。³

研究留学は迷うことなくコロンビア大学生化学部の Prives 教授のラボを選び、「p53 の活性調節機構解析」と「ΔNp63 発現機能解析」の 2 つの研究テーマで研究を行いました。⁴ ΔNp63 は p53 と相同性があるホモログでありながら、p53 と機能は異なり、主に皮膚や臓器の上皮系細胞の基底層で選択的に発現し、上皮形成や上皮性発癌に関与する作用が主であると考えられています。肺癌や頭頸部癌をはじめとする扁平上皮癌においては、扁平上皮癌診断マーカーのひとつとして知られており、近年では癌遺伝子として認識されています。病理診断に携わっている先生方には、ΔNp63 の別称である“p40”の方が馴染み深いかもしれません。また米国滞在中は、p53 の発見者でもある Arnold Levine 博士、Moshe Oren 博士らと合同セミナー等を通じ

て、直接ディスカッションをする機会にも恵まれ、彼らのサイエンスへの熱い想いに感化されながら、憧れの NY 生活 5 年間に十分に満喫しました。

2013 年に帰国後は、病態腫瘍薬理学教室に赴任し、引き続き p53 や ΔNp63 を研究のメインテーマとして、基礎的・臨床的なアプローチに加えて、次世代型シーケンサーや質量分析計を用いたマルチオミックスという新たな要素も加味しながら、得られたビッグデータを臨床医学に応用する、一貫したトランスレーショナルリサーチへと展開できるよう努力していききたいと思います。⁵

末筆ながら、これまで指導者や同僚の方々の様々なご縁に恵まれて研究を続けてこられたことに感謝するとともに、今後とも変わらぬご指導ご鞭撻を賜りますようお願い申し上げます。結びとさせていただきます。

引用文献

1. Rokudai S, Fujita N, Tsuruo T, et al. Involvement of FKHR-dependent TRADD Expression in Chemotherapeutic Drug-induced Akt and Apoptosis. *Mol Cell Biol* 2002; 24: 8695-8708.
2. Rokudai S, Taya Y, Kitabayashi I, et al. Monocytic leukemia zinc finger (MOZ) interacts with p53 to induce p21 expression and cell-cycle arrest. *J Biol Chem* 2009; 284(1): 237-244.
3. Vousden KH and Prives C. Blinded by the Light: The Growing Complexity of p53. *Cell* 2009; 137(3): 413-431. Review.
4. Rokudai S, Taya Y, Prives C, et al. MOZ increases p53 acetylation and premature senescence through its complex formation with PML. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013; 110(10): 3895-3900.
5. Otaka Y, Rokudai S, Nishiyama M, et al. STXBP4 drives tumor growth and is associated with poor prognosis through PDGF Receptor signaling in lung squamous cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2017; in press.