

特集：ストレス応答分子：分子メカニズムの解明と病態の理解

核小体ストレス応答による p53-MDM2 経路の制御

河原 康一

生体は放射線、化学物質など様々な外的ストレスに曝露されているが、これらストレスに対し適切に応答し、防御する機構が存在する。特にゲノム障害や発がんストレスに応答し、発がんを防ぐ役割をもつ p53 経路はストレス応答の中心的な役割を担っている。最近、これらに加え p53 経路は、タンパク質合成異常を監視し細胞増殖を調節する核小体ストレス応答に関与することが明らかになっている。この核小体ストレス応答は、生体の恒常性維持や腫瘍化進展制御に極めて重要な働きをすることがわかりつつある。本稿では、この核小体ストレス応答という新しいストレス応答の制御機構の最新の知見を概説するとともに、将来の展望や医薬への応用の可能性について議論したい。

1. はじめに

我々ヒトの体はわずか1個の受精卵から派生し、およそ60兆個の細胞からなる大きなサイズの個体へと成長する。この間、細胞成長（細胞サイズの増加）と細胞分裂（細胞数の増加）を繰り返す。これまで細胞成長と細胞分裂の仕組みは互いに異なるプロセスであると考えられてきたが、細胞の大きさや形を決定するタンパク質合成過程と細胞周期の制御という二つの側面を結び付ける新たな仕組みが最近明らかになりつつある。

p53 遺伝子は、ヒトのがんの約半数で異常を認める最も代表的ながん抑制遺伝子である¹⁾。p53 は細胞周期、細胞死、オートファジー、細胞老化等に関与する遺伝子群の発現を制御する転写因子であり、この転写因子としての機能は発がん抑制に非常に重要である。また多くのヒトがん細胞では、p53 を制御する因子に異常を生じていることから、p53 制御異常も発がんの要因である。MDM2 は p53 を制御する主要なユビキチンリガーゼであり、p53 をプロテ

アソーム依存性の分解へ導く。がん細胞でみられる MDM2 の発現増加等の異常は、p53 を著しく低下させ、持続的ながん細胞の増殖を可能とする^{2,3)}。

MDM2 は種々のストレスによってその活性が制御され、ストレス応答における p53 の活性制御に重要な役割を果たす。放射線、紫外線や化学物質などによる DNA 障害は、ATM-Chk2 や ATR-Chk1 のリン酸化酵素カスケードを活性化し、MDM2 や p53 をリン酸化することで、MDM2-p53 の分子間結合や MDM2 の活性を低下させ、p53 を安定化する⁴⁾。また Ras, c-Myc などのがん遺伝子の過剰な活性化（発がんストレス）によって、ARF の発現が増加し、これが MDM2 に結合することで MDM2 活性を抑制し、p53 が安定化する⁵⁾。これら DNA 障害や発がんストレスに加え、近年核小体ストレスによって、p53-MDM2 経路が制御されることが明らかになっている（図1）。

核小体ストレス応答は、薬剤による rRNA 不足時、リボソームタンパク質 (RPs) の異常時、栄養飢餓時、細胞接触抑制時に起動し、特定の RPs が核小体から放出され、これが核小体外の領域である核質にある MDM2 と結合し、MDM2 活性を抑制する。その結果、p53 の安定化による細胞増殖停止を導く⁶⁾。核小体ストレス応答は、リボソーム構築の機能低下によるタンパク質合成異常と細胞増殖制御をつなぐ新たな調節機構であると考えられている。本稿では、このようなタンパク質合成異常を監視する核小体ストレス応答に焦点をあて、最新の知見や将来の展望について

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍講座分子腫瘍学分野 (〒890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8-35-1)

Regulation of p53-MDM2 pathway by nucleolar stress
Kohichi Kawahara (Department of Molecular Oncology, Graduate School of Medical and Dental Science Kagoshima University, Sakuragaoka 8-35-1, Kagoshima 890-8544, Japan)

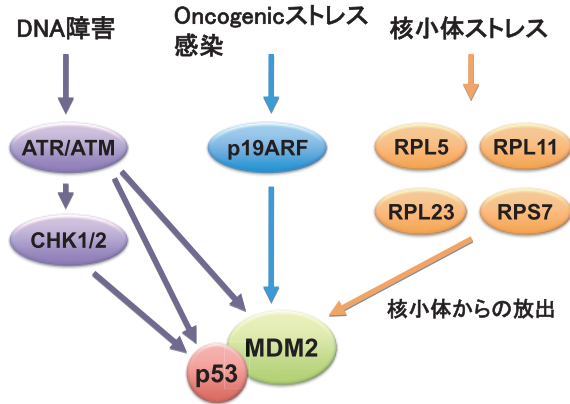


図1 p53-MDM2経路の制御機構

DNA障害はATM, ATRやその下流のチェックポイントキナーゼを活性化し, MDM2によるp53のユビキチン化を抑制する. 発がんストレスは, ARFの発現を増加させ, これがMDM2機能を阻害しp53を安定化する. 核小体ストレスは, RPL5, 11, 23, RPS7等のRPsの局在変化をもたらす, これらがMDM2と結合することでp53安定化を導く. その結果, これらストレスによる異常を修復する間, 細胞周期が停止し, さらに修復不可能なものにはアポトーシスが誘導される.

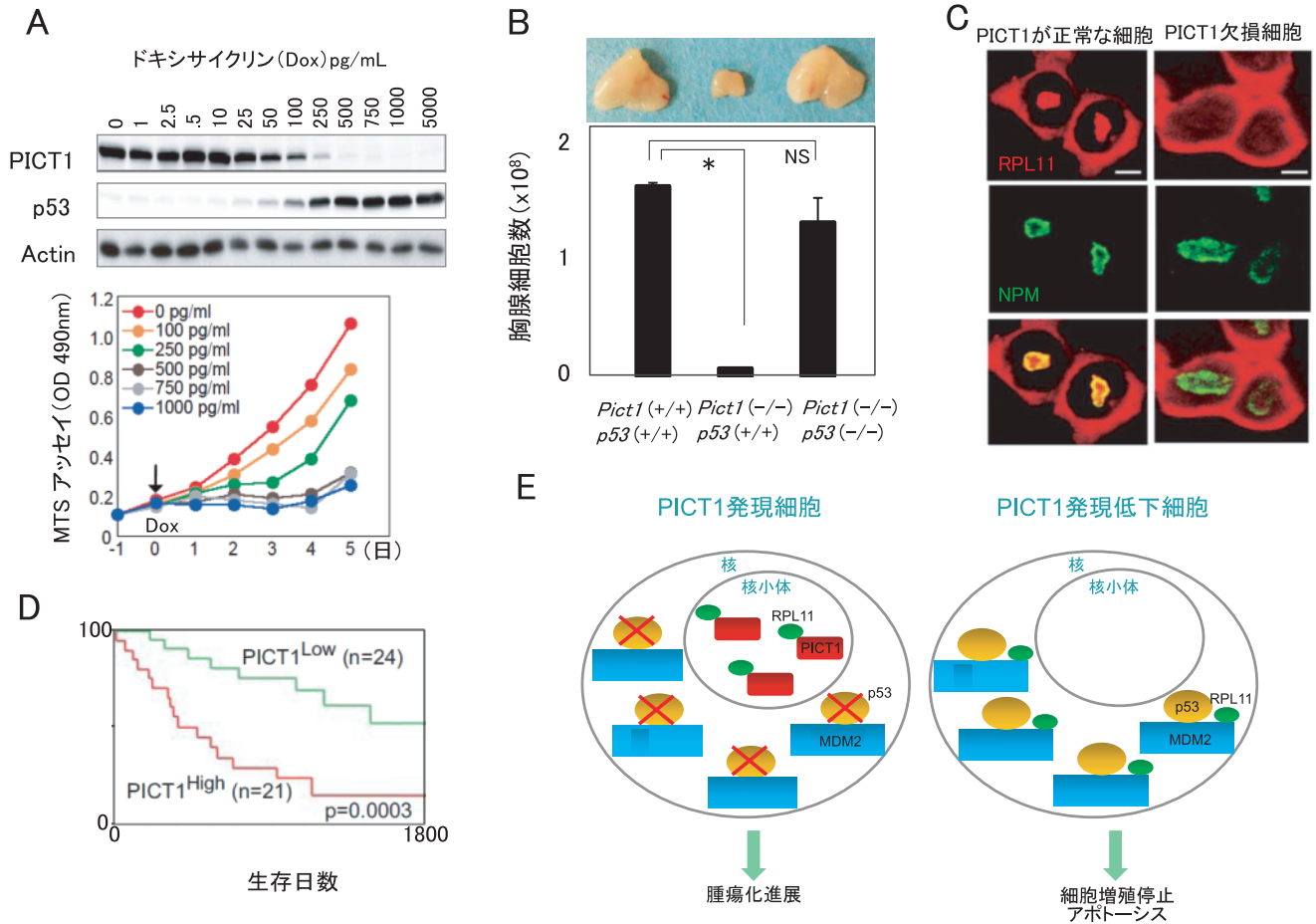


図3 PICT1は核小体ストレス応答を制御し, 発がんや生体機能維持に重要な役割を担う

(A) PICT1発現低下によるp53増加と細胞増殖抑制. ドキシサイクリン誘導性にPICT1を欠損できるES細胞では, PICT1の発現低下量に依存してp53が増加し(上段), 細胞増殖が抑制される(下段).

(B) PICT1欠損によるp53依存性のT細胞形成障害. T細胞でPICT1欠損させたところ, 胸腺サイズとT細胞数の減少を認め, このT細胞形成障害はp53をさらに欠損させることでほぼ完全に回復する.

(C) PICT1によるRPL11の核小体局在の制御. PICT1欠損細胞ではRPL11が核小体から核質に局在変化する.

(D) ヒト食道がんでの予後相関. 野生型p53をもつPICT1の低発現患者群は, 高発現患者群よりも, 著しい生存期間の延長を認めた.

(E) PICT1によるp53活性化機構. PICT1発現が低下した細胞では, RPL11が核小体から遊離し, 核質においてMDM2と結合することで, MDM2によるp53ユビキチン化が低下する. その結果, p53増加による細胞増殖が抑制される. (文献35より引用)

概説する。またDNA障害や発がんストレスによるp53制御についても現在ホットなトピックスとなっているが、それらについては他の総説をご参照いただきたい⁷⁾。

2. 核小体

核小体は直径1~3 μm程度の球状の構造体で、分裂が活発な細胞でよく発達している。核小体の主な機能は、1) rRNAの転写、2) rRNAのプロセッシング、3) リボソームサブユニットの形成である。まずRNAポリメラーゼIによってrDNAクラスターを鋳型に48S rRNA前駆体が転写される。これが、28S、18S、5.8S rRNAにプロセッシングを受ける(5S rRNAはRNAポリメラーゼIIIによって転写後、核小体において60Sリボソームサブユニットに組み込まれる)。これら成熟型rRNAは細胞質で合成された79種のRPsと核小体で会合し、40Sと60Sリボソームサブユニットを形成し、細胞質に運ばれた後、80Sリボソームを構築し、タンパク質合成を担う⁸⁾。これら一連のリボソーム構築に関わる過程[リボソーム生合成(ribosome biogenesis)]は、多大なエネルギーを消費する過程であり、また適切なタンパク質合成量を確保し、細胞の恒常性を維持する上で非常に重要な過程である。このことから、以前から細胞にはリボソーム生合成が秩序よく行われているかを監視する機構が存在すると考えられていた。

3. 核小体ストレス応答

1990年代、MDM2とp53が5S rRNAとRPL5に結合することが報告された⁹⁾。これとは別に核小体ストレスがp53を誘導することが示されたが、p53-MDM2経路とRPsとの機能的なつながりは長らく不明であった¹⁰⁾。近年、Zhangら、Luらのグループは、RPL5、RPL11、RPL23をMDM2結合タンパク質として同定し、これらのRPsがMDM2の機能を抑制し、p53を安定化することを報告した^{11~13)}。これらのRPsとMDM2との結合は、MDM2分子の中央付近にある酸性ドメインで起こり、この結合様式は、発がんストレス応答に関与するARFとMDM2との結合に類似している。後述のようにアクチノマイシンD(ActD)等の薬剤による核小体ストレスは、RPL5、RPL11、RPL23の核小体からの遊離を促進させ、これがMDM2機能を抑制し、その結果p53安定化による細胞増殖抑制を引き起こす^{11~13)}。さらに、核小体から遊離したRPL5、RPL11、RPL23をsiRNAで発現抑制すると、ActD投与によるp53の増加が抑制され、核小体ストレス応答が著しく弱まる^{11~13)}。このことは、これらのRPsが核小体ストレス応答によるMDM2-p53経路の制御を仲介する因子であることを示している。このように、RPL5、RPL11、RPL23はいずれもMDM2に直接作用し核小体ストレス応答によるp53増加を引き起こす分子(エフェクターRPs)である

が、この他にエフェクターRPsのMDM2への作用を調節することで核小体ストレス応答を上流で制御する分子や機構も知られている。ここでは、エフェクターRPsと上流の制御分子について最新の知見に触れていく。

1) 核小体ストレス応答のエフェクターRPs

RPL5、RPL11、RPL23がエフェクターRPsとして機能することが示されて以降、次々と他のRPsが同様の機能を持つことが報告されている。RPS3¹⁴⁾、RPS7¹⁵⁾、RPS14¹⁶⁾、RPS27¹⁷⁾、RPS27A¹⁸⁾、RPL26¹⁹⁾はいずれもMDM2と結合可能であり、核小体ストレス時のp53-MDM2経路の制御に関与する。後述の5q-骨髄異形成症候群に関与するRPS14遺伝子は、MDM2への結合能を持つエフェクターとしての機能と核小体ストレス応答を制御する機能を兼ねそなえた特徴的なRPsである¹⁶⁾。

このように核小体ストレス応答に多種類のRPsがエフェクターRPsとして機能することが明らかとなっている。しかしながら、なぜ生体にこれほど多様なRPsが、核小体ストレス応答に必要であるかについては不明である。最近、ヒトのがん患者でみられるMDM2の変異体(*Mdm2 C305F*)をノックインした変異マウスが作製された。この変異MDM2はRPL23への結合性は保たれているが、RPL5、RPL11への結合能は完全に失っていた²⁰⁾。興味深いことに、この変異MDM2を発現するマウスでは、ActD投与によるMDM2の機能抑制やp53増加がほとんどみられず、核小体ストレスへの応答性がほぼ完全に失われていた²⁰⁾。この結果は、核小体ストレス応答にRPL11とRPL5は必須であるが、RPL23は必要でないことを示している。さらにBursacらのグループは、ActDによる核小体ストレスはRPL5、RPL11をリボソーム結合性の画分から非結合性の画分へ移行させること、この局在性の変化はRPS7、RPL23、RPL26等の他のエフェクターRPsにはみられないこと、RPL5、RPL11を抑制したときのみActDによるp53増加が抑制することを報告している²¹⁾。このことから、RPL5、RPL11が核小体ストレス応答を起こす主要なエフェクターRPsであると考えられる。今後RPL5、RPL11以外のエフェクターRPsについては*in vivo*での検討等によって、再検証が必要だと思われる。

2) 核小体ストレス応答を起動する機構

様々な刺激やシグナルはリボソーム生合成を阻害することで、核小体ストレス応答を誘起する(図2)。抗がん剤としてよく用いられているActDは3種のRNAポリメラーゼ全てに作用し転写を抑制するが、RNAポリメラーゼIへの結合活性の強さから、低用量(<10 nM)で投与すると、RNAポリメラーゼIへ優先的に結合しrRNA合成を選択的に阻害する。このrRNA合成阻害作用によっ

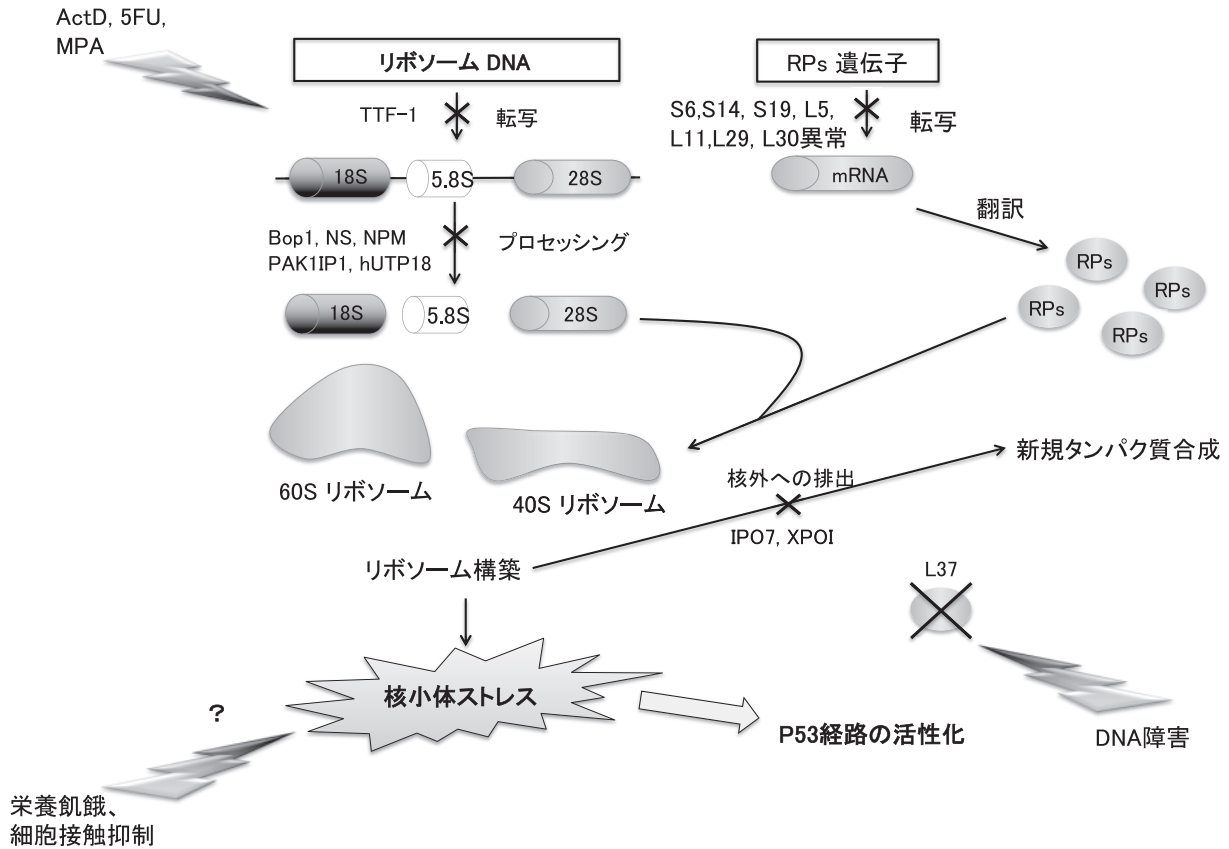


図2 リボソーム生合成異常による核小体ストレス応答
核小体で起こるリボソーム生合成は1) rRNA の転写, 2) rRNA のプロセッシング, 3) リボソームサブユニットの形成の三つの段階からなる. これらの段階の障害は核小体ストレス応答を誘起する.

て, 低用量の ActD は核小体ストレス応答を起こす²²⁾. この他に rRNA プロセッシングや rRNA 転写を阻害する 5-フルオロウラシル (5FU)²³⁾ やミコフェノール酸 (MPA)²⁴⁾ も核小体ストレス応答を誘導することが知られている. さらに, rRNA プロセッシングを制御する Bop1 の優性阻害変異体の発現や²⁵⁾, rRNA 合成を制御する nucleostemin (NS)⁶⁾, PAK1IP1²⁶⁾, hUTP18²⁷⁾ や rRNA 転写に関わる TTF-I²⁸⁾ の発現抑制は, 成熟 rRNA 合成量を低下させ, 核小体ストレス応答を誘起する.

このように核小体ストレスは, RPs 量と rRNA 量のバランスが崩壊することやリボソーム形成の障害によって起こることが予想される. 実際 RPS6²⁹⁾, RPS14¹⁶⁾, RPS19³⁰⁾, RPL29³¹⁾, RPL30³¹⁾ 等の RPs の発現抑制は, このストレス応答を誘導する. さらに, DNA 障害は rRNA 合成障害を起こすことで, また RPL37 をプロテアソーム依存性の分解へ促すことで, 核小体ストレス応答を引き起こすことも報告されている^{32, 33)}.

また, リボソーム構成因子の輸送を阻害することも, リボソーム構築の障害となることから, 核小体ストレス応答を誘起する. 核小体への RPs の移入や核小体からの 40S と 60S のリボソームサブユニットの核外への排出を制御

する IPO7 や XPOI の発現抑制は, 核小体ストレス応答を起こし, p53 活性化を起こす³⁴⁾. さらに, IPO7 や XPOI の発現は p53 によって負に制御されていることから, 負のフィードバック機構として機能する可能性が示されている.

RPS14 はエフェクターとして働くことと, エフェクター RPs を制御する機能を併せ持つことが示されている¹⁶⁾. また, 核小体タンパク質である PICT1 (protein-interacting with carboxyl terminus 1)³⁵⁾ は, 後述のようにエフェクター RPs である RPL11 に結合し, RPL11 を核小体に留めることでこのストレス応答を制御する極めて特徴的な核小体ストレス応答制御因子である.

4. 新たな核小体ストレスの制御機構

これまで核小体ストレス応答は, rRNA や RPs のバランスが崩壊しリボソーム構築過程に異常が生じることで誘起されること, 複数の RPs が MDM2 の機能抑制に作用し, p53 安定化による細胞増殖抑制を起こすことを論じてきた. この項では, 最近我々が見いだした新規核小体ストレス応答制御分子 PICT1 を中心に, 核小体ストレスを制御する新たな仕組みについて概説したい.

1) 新規核小体ストレス応答制御分子 PICT1³⁵⁾

核小体ストレス応答において、RPL11をはじめとする RPs が核小体から放出される機構や、これら RPs とがん進展との関わりはこれまで不明であった。

我々は、ヒトグリオーマの予後決定に関わる 19q13 領域にある PICT1 遺伝子の機能を明らかにするため、ドキシサイクリン誘導性に PICT1 遺伝子を欠損できる ES 細胞を作製した。PICT1 欠損 ES 細胞は、DNA 障害なしに p53 が著増し、細胞周期の停止やアポトーシスの亢進を認め、5 日以上生育できなかった (図 3A)。さらに T 細胞特異的 PICT1 欠損マウスを作製したところ、この欠損マウスは p53 依存性の T 細胞形成障害を示した (図 3B)。次に、PICT1 欠損による p53 増加のメカニズムを検討した。PICT1 は核小体で RPL11 と結合すること、PICT1 が欠損すると RPL11 が核小体から核質に局在を変え (図 3C)、核質に豊富にある MDM2 と相互作用し、MDM2 による p53 ユビキチン化能が阻害されることで p53 が安定化することを見いだした。興味深いことに、MDM2 への抑制作用を持つ RPL5, RPL23, RPS7 は PICT1 欠損によって局在が変化しないことから、PICT1 の作用は RPL11 特異的であった。また、薬剤による核小体ストレスは、PICT1 タンパク質の発現量を低下することも見いだしている。

このように PICT1 は RPL11 を核小体に留め、核小体ストレス応答による p53 の過剰活性化を防ぐ極めて重要な因子であると考えられた。PICT1 による p53 制御の仕組みは発がんにおいても重要な役割をもつ。p53 に変異のないヒト腫瘍細胞株で PICT1 を発現抑制すると、p53 が増加して細胞増殖が抑制された。PICT1 の発現が低い悪性腫瘍患者では、5 年生存率が高く、予後が非常に良好であった (図 3D)。

なぜ PICT1 の作用が RPL11 に特異的であるか、核小体ストレスによる PICT1 の発現減弱はこのストレス応答に必要なものであるか等は依然として不明であり、今後さらなる検討が必要である。

これら一連の解析によって、PICT1 は RPL11 を核小体に係留することで p53-MDM2 経路を制御し、個体の恒常性維持や腫瘍化進展を制御することが判明した (図 3E)。

2) 翻訳後修飾による RPs の制御

核小体ストレスに応じてエフェクター RPs が MDM2 へ結合性を獲得する要因は、RPs の核質への局在変化であると考えられているが、最近この他に RPs の翻訳後修飾の有無によって、RPs の安定性や MDM2 への結合性が影響を受けることが明らかとなっている。RPS3, RPS7, RPL11 は NEDD8 化を受け、タンパク質分解から防御される^{36,37)}。またこれとは別に、ActD の投与は、RPL11 の Nedd8 化を減少させ、これによって RPL11 の核質への移

行が促進し、MDM2 抑制による p53 増加を起こすことが報告されている³⁸⁾。このように Nedd8 による RPs の翻訳後修飾は、核小体ストレス応答を負に制御する機構である。

一方、RPS7, RPS27A, RPL26 は MDM2 によってユビキチン化されることも知られている^{18,37,39)}。RPS27A, RPL26 は定常状態では MDM2 によってユビキチン化されプロテアソームによる分解を受ける。一方ストレス状況下では、MDM2 によるユビキチン化が抑えられ、その結果安定化したこれら RPs は p53-MDM2 経路を制御する。一方、RPS7 はストレスによってユビキチン化され、これが p53 の安定化や活性化を促進し、核小体ストレス応答による細胞増殖停止に貢献する³⁷⁾。

RPs はリン酸化、アセチル化を受けることが報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。しかしながら、リン酸化、アセチル化による翻訳後修飾が核小体ストレス応答においてどういった調節機能に関与するかは明らかになっていない。

3) その他の核小体ストレス制御因子

MDM2 の関連分子である MDMX も核小体ストレス応答において重要な制御機能を持つことが明らかとなってきた。MDMX は MDM2 と協調的に働き p53 の分解を促進することが知られている。核小体ストレスは RPL11 と MDM2 との結合を強め、MDM2 による MDMX の分解を促進し、p53 を活性化する⁴³⁾。また、MDMX の過剰発現は、ActD や 5FU による p53 活性化を減弱させ、核小体ストレス応答を低下させる。さらに、MDMX は MDM2 の自己ユビキチン化を抑制し、MDM2 の発現を増加させる³⁷⁾。最近、5S rRNA が MDMX と結合し、MDM2 による MDMX の分解を抑制すること、核小体ストレス時にこの結合が損なわれ、その結果 MDM2 による MDMX の分解が促進することが報告されている⁴⁴⁾。これらのことから、MDMX は MDM2 と相互に作用することで、核小体ストレス応答での p53 活性化に重要な制御機能を持つと考えられている。

一方 ARF は、発がんストレス応答において、p53 を活性化するがん抑制因子として知られている⁴⁵⁾。ARF は核小体に局在し、NPM と結合することで rRNA プロセッシングを制御すること⁴⁶⁾、RNA ポリメラーゼ I の転写調節因子である UBF1 や TTF-1 の局在や機能を制御することで rRNA 合成を抑制する⁴⁷⁾。このことから、ARF は核小体ストレス応答に関与することが予想される。事実、ARF と RPL11 が直接結合し、発がんストレスや核小体ストレス応答に増強することが報告されている⁴⁸⁾。さらに、ARF の発現は、RPL11 のリボソームへの結合を抑制し、その結果遊離 RPL11 は MDM2 と結合することで MDM2 機能抑制による p53 増加を起こす⁴⁸⁾。これらのことから、ARF は発がんストレスと核小体ストレス応答のクロストークに関

与し、p53の制御により発がんを抑制すると考えられる。

5. 核小体機能異常を起因とするヒト疾患

持続的なりボソーム構築障害は、核小体ストレス応答を継続して活性化し、細胞や組織の形成、維持に深刻な障害を与え、疾患発症につながる可能性が考えられる。1999年 Drapchinskaia らによって Diamond-Blackfan 症候群患者において RPS19 遺伝子変異が報告された⁴⁹⁾。これを機に、様々なりボソーム生合成に関わる遺伝子のヘテロ変異異常が関連する病態が報告され、これらはりボソーム病 (ribosomopathy) と呼ばれている (表1)⁵⁰⁾。Diamond-Blackfan 症候群は、赤血球形成不全を起因とする遺伝性の貧血を主な症状とする疾患であり、他のりボソーム病の多くも赤血球形成不全を呈する疾患である⁵⁰⁾。なぜ、りボソーム生合成経路の機能異常が赤血球形成不全につながるかはわかっていないが、次のような可能性が考えられる。赤血球前駆細胞は倍加速度が12~24時間と非常に早く増殖する細胞である⁵¹⁾。このような増殖が活発な細胞では、タンパク質合成速度への要求性が高く、ヘテロ変異による軽微なりボソーム生合成の異常であっても、核小体ストレス応答により p53 が増加し細胞増殖が抑制される可能性が考えられる。事実、RPS19 や 5q-骨髄異形成症候群の原因遺伝子の欠損マウスは、p53 発現が増加し造血機能の低下を認めるが、p53 をさらに欠損させることでこの表現型が回復することから、りボソーム病の少なくとも一部は核小体ストレスによる p53 増加がその原因と考えられる^{52,53)}。

前述のように PICT1 の発現低下は p53 増加によるがん細胞の増殖を抑え、腫瘍化進展を抑制する。実際、PICT1 の発現が低下した大腸がんや食道がん患者の予後は良く、また PICT1 が存在する 19q13.3 領域にヘテロ接合性の喪失がみられるグリオーマ患者では予後が良好となることが知られており⁵⁴⁾、PICT1 低下による核小体ストレス応答の誘導は腫瘍の進展を抑制すると考えられる。

一方、りボソーム生合成の異常は p53 が増加し、発がんを抑制することが予想されるが、これとは逆にりボソーム

病では発がんリスクが増加することが知られている⁵⁰⁾。なぜ、りボソーム病で発がんリスクが増加するかについては現在のところわかっていない。

6. 今後の展望と課題

これまで述べてきたように、核小体ストレス応答は p53-MDM2 経路を制御することで、生体の恒常性維持や発がんの抑制に極めて重要なストレス応答システムであることが明らかとなりつつある。しかしながら、このストレス応答が生体においていつ、どこで、どれくらい活性化されるか、このストレスを感知する機構は何か、ストレス応答を終結させ過剰活性化を防ぐ機構は何か、この応答は発がんのどのような過程を防御しているか等は解明されておらず、今後さらなる検討が必要であろう。これらの未解決な事象を解明へと導くにはどのようなことが必要となってくるのであろうか？ また、核小体ストレス応答を対象とする研究はどのように医学的な応用へとつながっていくのであろうか？

1) 核小体ストレス応答の包括的な理解へ向けて

これまで論じてきたように、核小体ストレス応答は、タンパク質合成異常と MDM2-p53 経路による細胞増殖をつなぐ新たな制御機構であり、生体にとって欠くことのできない極めて重要なストレス応答経路であることが徐々に明らかになっている。しかしながら、このストレスを感知する分子の実体はこれまでわかっていない。rRNA 合成量や RPs 量の異常、核小体構造や機能異常によってこのストレス応答が起こることから、ストレス感知分子は 1) rRNA 結合分子、2) RPs 結合分子、3) 核小体構造を維持する分子が候補として考えられる。核小体にはおよそ 700 種のタンパク質が存在し、これらがストレスや細胞周期の変化などによってダイナミックに質的、量的に変化している⁵⁵⁾。ストレスを感知する分子はこの 700 種の核小体タンパク質のいずれかであると考えられるが、まずはこのストレス応答がどういった引き金で起こるかを明らかにした上

表1 リボソーム病

疾患	遺伝子異常	主な臨床的特徴
Diamond-Blackfan 症候群	RPS 7, RPS 15, RPS 17, RPS 19, RPS 24, RPS27A, RPL5, RPL11, RPL35A, RPL36	大赤血球性貧血, 低身長, 頭蓋顔面異常, 四肢奇形
5q-骨髄異形成症候群	RPS14	大赤血球性貧血, 微小巨核球
Shwachman-Diamond 症候群	SBDS	膵外分泌異常, 好中球減少, 骨格異常
X連鎖型先天性角化不全症	DKC1	皮膚の色素沈着異常, 白斑症, 爪の萎縮
軟骨毛髪形成不全症	RMRP	小人症, 低形成貧血, 毛髪の低形成
Treacher Collins 症候群	TCOF1	頭蓋顔面異常

これまで知られているりボソーム病の遺伝子異常と主な臨床的な特徴や症状 (文献 50 より改変)。

で、この異常を感知する分子や機構をつきとめることが今後必要となる。

一方核小体ストレス応答は、前述のようにタンパク質合成異常を監視し適切な細胞増殖を保証する制御機構であると考えられ、*in vitro* の検討から生理的な刺激としては、血清除去による栄養飢餓や細胞接触抑制によって作動することが示されている⁶⁾。しかしながら、このストレス応答の生体での役割は明らかになっていない。我々は、PICT1欠損による持続的な核小体ストレス応答は胸腺でのT細胞形成を著しく傷害することを明らかにしている³⁷⁾。このことから、このストレス応答は免疫細胞の分化や維持に関与する可能性がある。またp53は、発生、代謝、幹細胞維持、血管新生等の生理機能に関わることも知られている。核小体ストレス応答がこれらのp53が制御する生理機能のいずれかに関与することも予想される。

このように、核小体ストレス応答の生理的な意義やこのストレス応答を感知する機構解明については不明であり、いまだ解明への糸口はみつかっていない。この解明を困難なものとする原因は、このストレス応答を特異的に検出できるレポーターシステムがないことにあると思われる。我々は現在、核小体ストレス応答を検出できるレポーターシステムを構築し、マウス個体内で核小体ストレス応答を可視化する技術の開発を進めている。近い将来これらの疑問に答える回答を提示したいと考えている。

2) 医学への応用

前述のように、我々はPICT1の発現抑制による核小体ストレスがDNA障害なしにp53を増加させがん細胞の増殖を抑制すること、PICT1の発現が低いがん患者は予後良好となることを明らかにしている。このことから、核小体ストレス応答を誘導できる薬剤は、ゲノム損傷を起こさず、がんの進展を抑制する魅力的な抗がん剤となることが期待できる。今後、PICT1の発現を抑制すること、PICT1-RPL11との結合を阻害する、また直接核小体に作用し核小体ストレスを誘導する薬剤をスクリーニングすることで、核小体ストレスを誘導できる薬剤の選択が可能であろう。

このような核小体ストレスを標的とした抗がん剤は、これまでの抗がん剤とは異なる特徴的な治療薬となり、また既存の抗がん剤との併用に奏効する可能性も期待できる。

文 献

- 1) Toledo, F. & Wahl, G.M. (2006) *Nat. Rev. Cancer*, **6**, 909–923.
- 2) Riley, T., Sontag, E., Chen, P., & Levine, A. (2008) *Nat. Rev.*, **9**, 402–412.
- 3) Haupt, Y., Maya, R., Kazaz, A., & Oren, M. (1997) *Nature*,

- 387, 296–299.
- 4) Kruse, J.P. & Gu, W. (2009) *Cell*, **137**, 609–622.
- 5) Zhang, Y., Xiong, Y., & Yarbrough, W.G. (1998) *Cell*, **92**, 725–734.
- 6) Suzuki, A., Kogo, R., Kawahara, K., Sasaki, M., Nishio, M., Maehama, T., Sasaki, T., Mimori, K., & Mori, M. (2012) *Cancer Sci.*, **103**, 632–637.
- 7) Sperka, T., Wang, J., & Rudolph, K.L. (2012) *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*, **13**, 579–590.
- 8) Fatica, A. & Tollervey, D. (2002) *Curr. Opin. Cell. Biol.*, **14**, 313–318.
- 9) Marechal, V., Elenbaas, B., Piette, J., Nicolas, J.C., & Levine, A.J. (1994) *Mol. Cell. Biol.*, **14**, 7414–7420.
- 10) Rubbi, C.P. & Milner, J. (2003) *EMBO J.*, **22**, 6068–6077.
- 11) Lohrum, M.A., Ludwig, R.L., Kubbutat, M.H., Hanlon, M., & Vousden, K.H. (2003) *Cancer Cell*, **3**, 577–587.
- 12) Dai, M.S. & Lu, H. (2004) *J. Biol. Chem.*, **279**, 44475–44482.
- 13) Jin, A., Itahana, K., O’Keefe, K., & Zhang, Y. (2004) *Mol. Cell. Biol.*, **24**, 7669–7680.
- 14) Yadavilli, S., Mayo, L.D., Higgins, M., Lain, S., Hegde, V., & Deutsch, W.A. (2009) *DNA Repair*, **8**, 1215–1224.
- 15) Chen, D., Zhang, Z., Li, M., Wang, W., Li, Y., Rayburn, E.R., Hill, D.L., Wang, H., & Zhang, R. (2007) *Oncogene*, **26**, 5029–5037.
- 16) Zhou, X., Hao, Q., Liao, J., Zhang, Q., & Lu, H. (2012) *Oncogene*, doi: 10.1038/onc.2012.63.
- 17) Xiong, X., Zhao, Y., He, H., & Sun, Y. (2011) *Oncogene*, **30**, 1798–1811.
- 18) Sun, X.X., DeVine, T., Challagundla, K.B., & Dai, M.S. (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 22730–22741.
- 19) Zhang, Y., Wang, J., Yuan, Y., Zhang, W., Guan, W., Wu, Z., Jin, C., Chen, H., Zhang, L., Yang, X., & He, F. (2010) *Nucleic Acids Res.*, **38**, 6544–6554.
- 20) Macias, E., Jin, A., Deisenroth, C., Bhat, K., Mao, H., Lindström, M.S., & Zhang, Y. (2010) *Cancer Cell*, **18**, 231–243.
- 21) Bursac, S., Brdovcak, M.C., Pfannkuchen, M., Orsolic, I., Golomb, L., Zhu, Y., Katz, C., Daftuar, L., Grabusic, K., Vukelic, I., Filic, V., Oren, M., Prives, C., & Volarevic, S. (2012) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **109**, 20467–20472.
- 22) Iapalucci-Espinoza, S. & Franze-Fernandez, M.T. (1979) *FEBS Lett.*, **107**, 281–284.
- 23) Ghoshal, K. & Jacob, S.T. (1994) *Cancer Res.*, **54**, 32–36.
- 24) Sun, X.X., Dai, M.S., & Lu, H. (2008) *J. Biol. Chem.*, **283**, 12387–12392.
- 25) Pestov, D.G., Strezoska, Z., & Lau, L.F. (2001) *Mol. Cell. Biol.*, **21**, 4246–4255.
- 26) Yu, W., Qiu, Z., Gao, N., Wang, L., Cui, H., Qian, Y., Jiang, L., Luo, J., Yi, Z., Lu, H., Li, D., & Liu, M. (2011) *Nucleic Acids Res.*, **39**, 2234–2248.
- 27) Hölzel, M., Orban, M., Hochstatter, J., Rohrmoser, M., Harasim, T., Malamoussi, A., Kremmer, E., Längst, G., & Eick, D. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 6364–6370.
- 28) Lessard, F., Mori, F., Ivanchuk, S., Langlois, F., Stefanovsky, V., Rutka, J., & Moss, T. (2010) *Mol. Cell*, **38**, 539–550.
- 29) Fumagalli, S., Di Cara, A., Neb-Gulati, A., Natt, F., Schwemberger, S., Hall, J., Babcock, G.F., Bernardi, R., Pandolfi, P.P., & Thomas, G. (2009) *Nat. Cell. Biol.*, **11**, 501–508.
- 30) Dutt, S., Narla, A., Lin, K., Mullally, A., Abayasekara, N., Megerdichian, C., Wilson, F.H., Currie, T., Khanna-Gupta, A., Berliner, N., Kutok, J.L., & Ebert, B.L. (2011) *Blood*, **117**, 2567–2576.
- 31) Sun, X.X., DeVine, T., Challagundla, K.B., & Dai, M.S.

- (2011) *J. Biol. Chem.*, **286**, 22730–22741.
- 32) Burger, K., Mühl, B., Harasim, T., Rohrmoser, M., Malamoussi, A., Orban, M., Kellner, M., Gruber-Eber, A., Kremmer, E., Hölzel, M., & Eick, D. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 12416–12425.
- 33) Llanos, S. & Serrano, M. (2010) *Cell Cycle*, **9**, 4005–4012.
- 34) Golomb, L., Bublik, D.R., Wilder, S., Nevo, R., Kiss, V., Grabusic, K., Volarevic, S., & Oren, M. (2012) *Mol. Cell*, **45**, 222–232.
- 35) Sasaki, M., Kawahara, K., Nishio, M., Mimori, K., Kogo, R., Hamada, K., Itoh, B., Wang, J., Komatsu, Y., Yang, Y.R., Hikasa, H., Horie, Y., Yamashita, T., Kamijo, T., Zhang, Y., Zhu, Y., Prives, C., Nakano, T., Mak, T.W., Sasaki, T., Maehama, T., Mori, M., & Suzuki, A. (2011) *Nat. Med.*, **17**, 944–951.
- 36) Xirodimas, D.P., Sundqvist, A., Nakamura, A., Shen, L., Botting, C., & Hay, R.T. (2008) *EMBO Rep.*, **9**, 280–286.
- 37) Zhu, Y., Poyurovsky, M.V., Li, Y., Biderman, L., Stahl, J., Jacq, X., & Prives, C. (2009) *Mol. Cell*, **35**, 316–326.
- 38) Sundqvist, A., Liu, G., Mirsaliotis, A., & Xirodimas, D.P. (2009) *EMBO Rep.*, **10**, 1132–1139.
- 39) Ofir-Rosenfeld, Y., Boggs, K., Michael, D., Kastan, M.B., & Oren, M. (2008) *Mol. Cell*, **32**, 180–189.
- 40) Bialik, S., Berissi, H., & Kimchi, A. (2008) *Mol. Cell. Proteomics*, **7**, 1089–1098.
- 41) Kim, T.S., Ki, H.D., Shin, H.S., & Kim, J. (2009) *J. Biol. Chem.*, **284**, 21201–21208.
- 42) Lee, S.B., Kwon, I.S., Park, J., Lee, K.H., Ahn, Y., Lee, C., Kim, J., Choi, S.Y., Cho, S.W., & Ahn, J.Y. (2010) *J. Biol. Chem.*, **285**, 29457–29468.
- 43) Gilkes, D.M., Chen, L., & Chen, J. (2006) *EMBO J.*, **25**, 5614–5625.
- 44) Li, M. & Gu, W. (2011) *Mol. Cell*, **43**, 1023–1032.
- 45) Zhang, Y., Xiong, Y., & Yarbrough, W.G. (1998) *Cell*, **92**, 725–734.
- 46) Sugimoto, M., Kuo, M.L., Roussel, M.F., & Sherr, C.J. (2003) *Mol. Cell*, **11**, 415–424.
- 47) Lessard, F., Morin, F., Ivanchuk, S., Langlois, F., Stefanovsky, V., Rutka, J., & Moss, T. (2010) *Mol. Cell*, **38**, 539–550.
- 48) Dai, M.S., Challagundla, K.B., Sun, X.X., Palam, L.R., Zeng, S.X., Wek, R.C., & Lu, H. (2012) *J. Biol. Chem.*, **287**, 17120–17129.
- 49) Drapchinskaia, N., Gustavsson, P., Andersson, B., Pettersson, M., Willig, T.N., Dianzani, I., Ball, S., Tchernia, G., Klar, J., Matsson, H., Tentler, D., Mohandas, N., Carlsson, B., & Dahl, N. (1999) *Nat. Genet.*, **21**, 169–175.
- 50) Narla, A. & Ebert, B.L. (2010) *Blood*, **115**, 3196–3205.
- 51) Lajtha, L.G. & Oliver, R. (1961) *Proc. R. Soc. Med.*, **54**, 369–371.
- 52) McGowan, K.A., Li, J.Z., Park, C.Y., Beaudry, V., Tabor, H. K., Sabnis, A.J., Zhang, W., Fuchs, H., de Angelis, M.H., Myers, R.M., Attardi, L.D., & Barsh, G.S. (2008) *Nat. Genet.*, **40**, 963–970.
- 53) Barlow, J.L., Drynan, L.F., Hewett, D.R., Holme, L.R., Lorenzo-Abalde, S., Lane, A.L., Jolin, H.E., Pannell, R., Middleton, A.J., Wong, S.H., Warren, A.J., Wainscoat, J.S., Boulton, J., & McKenzie, A.N. (2010) *Nat. Med.*, **16**, 59–66.
- 54) Mariani, L., Deiana, G., Vassella, E., Fathi, A.R., Murtin, C., Arnold, M., Vajtai, I., Weis, J., Siegenthaler, P., Schobesberger, M., & Reinert, M.M. (2006) *J. Clin. Oncol.*, **24**, 4758–4763.
- 55) Andersen, J.S., Lam, Y.W., Leung, A.K., Ong, S.E., Lyon, C. E., Lamond, A.I., & Mann, M. (2005) *Nature*, **433**, 77–83.
-