Seeking for novel functions of the RB tumor suppressor gene

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/29630

金沢大学十全医学会雑誌　第120巻　第3号　106－107（2011）

【研究紹介】

RBの新規機能の探索

Seeking for novel functions of the RB tumor suppressor gene

金沢大学がん進展制御研究所　腫瘍分子生物学研究分野
高　橋　智　聡

は　じ　め　に

がんが遺伝子の疾病であるという認識を決定づけたのは，様々ながん遺伝子とがん抑制遺伝子が同定され，ゲノム配列の点突然変異や欠失と発症とが遺伝学的に疑いようのないレベルで関連づけられたことによってであった．ゲノム上に証拠が残るということは，その遺伝子の変異が高い浸透率 (penetrance) で発がんまで到達するということ，更に言い換えれば，発がんを許す手続きの多くにその遺伝子の作用が関わるのでないかという推測をもたらす．筆者は，このいわば楽観的な「がん遺伝子セオリー」の立場から，ヒトがんにおいて高い臨床的レリバンスを示す遺伝子と遺伝学的に関連して作用する遺伝子群を探索することによって，がんを克服するための智慧を得ようとしてきた[1)~5)]．さて，RBは網膜芽細胞腫のがん抑制遺伝子として単離された．ほかに骨肉腫や肺小細胞がん等で高率に変異が発見される．近年，RB蛋白質の不活性化が，広汎な種類の腫瘍の悪性進展過程において見出されること，更に，浸潤転移，薬剤耐性獲得，幹細胞様の性質獲得や血管新生誘導等の腫瘍細胞の悪性の振る舞いにおいてクリティカルな役割を果たすことが見出され，細胞周期制御能以外のRB機能に注目が集まっている．我々は，遺伝子改変マウスとこれに由来する細胞を主要な研究ツールとし，RBの新規機能を探索している．

1．RbによるRas活性の制御

細胞外からの刺激は，受容体型チロシンキナーゼからRasシグナル，D型サイクリンの転写制御を経て，pRbのリン酸化制御につながると理解されていた．細胞外の増殖シグナルが枯渇すると，pRbが活性化し（低リン酸化状態），細胞周期が止まるという基本的な仕組みである．一方，線虫におけるRasシグナル経路の研究から，逆に，RasがRbの遺伝学的下流で作用する可能性が示唆された．このことをRb-ras二重欠損マウスを用いて検討した．N-あるいはK-ras欠損は，Rbホモ型マウスの分化異常をレスキューし，胎生致死期を遅延[6)7)]，また，Rbヘテロ型マウスに生じる下垂体腺がんの浸潤性および致死性を抑制した[7)8)]．逆に，N-ras同時欠損は，同マウスに生じる甲状腺カルシトニン産生細胞由来良性腺腫を高度に悪性転換した[8)9)]．pRb不活性化は，細胞質のN-Rasのゴルジ膜・形質膜への移行を促進し，ゆえにその活性化を亢進することがわかった[10)]．Ras活性の亢進は，細胞のコンテクストによって，分化阻害やDNA損傷応答，細胞老化を誘導する．Rb欠損によってRasの膜移行と活性化が促進されることが，Rb-ras二重欠損マウスの様々な表現型に説明を与えた．では，どのようにしてRbはRasの膜移行を制御するのか？Rb再構成によって少なくとも細胞周期に対する影響を受けない工夫をしたRb欠損細胞株を作製し，超短時間にpRbを再構成した場合の遺伝子発現変動を網羅的に調べたところ，pRbによって発現抑制される遺伝子として，遺伝子上流にSRE (sterol regulatory element)を有するものを多数見出した．その後，SREを介して遺伝子発現調節を行うSREBPファミリー遺伝子ゲノムの転写制御領域においてRb-E2F複合体の結合する場所を同定した．RbがSREBPあるいはE2Fを介してRas蛋白質の成熟に必要な脂質修飾（ファルネシル化，ゲラニルゲラニル化）を司る多数の遺伝子の発現制御を行うことを突き止めた（図）．また，Rasのみならず，CAAXモチーフを有する多数のsmall GTPase群が，pRbによる活性制御を受ける可能性があることを示した[10)]．これらの知見は，pRb不活性化が浸潤性等がん細胞の悪性形質獲得に寄与する機構を示す．ヒトがんの悪性進展過程におけるRB不活性化の臨床的意義のひとつを指し示していると考えている．

2．Rbによる脂質代謝の制御

RbとSREBPの関係は，Rbのさらに多様な機能を想像させた．SREBPは，脂肪酸やコレステロールの生合成に関わる多くの酵素の発現制御に関わる．これらの酵素

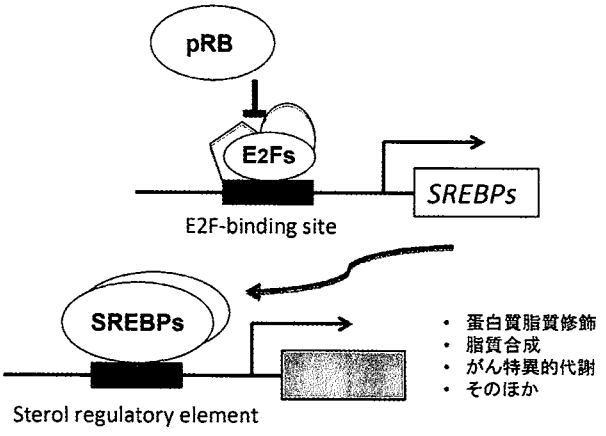

図 pRBとSREBP転写因子下流遺伝子群の関係.

はやはりRbによっても制御されることを見出した (図). 好気的解糖系の亢進と脂肪酸合成の亢進は，がん細胞の2大代謝異常とされる．p53は好気的解糖系にかかわる多くの遺伝子を発現制御する．脂肪酸合成に用いる炭素は解糖系から供給される．p53とRbのクロストークは，細胞死制御において夙に有名であるが，がんの代謝制御におけるそれも同等の重要性を持つと考えている．更に，Rb不活性化による脂肪酸合成亢進の帰結は，脂質二重膜の複製，膜脂質の組成に影響することによる細胞内シグナルの制御，ROSを産み出す酸化的リン酸化を適度に抑制しつつ自己複製に必要な高分子生合成に必要なエネルギーを得ること，遺伝子発現のエピジェネティック制御 (下記参照) 等であるという仮説を立て，研究を進めている．

3. Rbによるエピジェネティック制御

Rbとp53がん抑制遺伝子の同時不活性化は，ヒトがんにおいてしばしば観察される．また，実験的にも，マウスにおける両遺伝子の不活性化が，肺小細胞がん，髄芽種，骨肉腫，平滑筋肉腫等を誘導することが知られる．我々は，線維芽細胞において，Rbがp53経路と協調して，細胞の多分化能および幹細胞様の振る舞いを制御することを見出しつつある．これには，いくつかの胚性幹細胞特異的遺伝子および代謝関連遺伝子のエピジェネティック制御が関与すると思われる (投稿準備中)．iPS細胞誘導の過程で，pRbの急速なリン酸化が起こること，そして，p53を欠損する遺伝学的背景がiPS化を促進することと関連するかも知れない．p53は，好気的解糖系の制御を介して，iPS化に影響する可能性がある．実際，iPS細胞では，がん細胞と似た代謝様式が観察される．Rbはいくつかのクロマチン修飾因子と直接に結合することが知られるが，RbがDNA損傷応答シグナルや脂質代謝制御によるクロマチン修飾因子の翻訳後修飾に影響することによって間接的にエピジェネティック制御に関与する機構もあると考えて研究を進めている．

お わ り に

発見から30年が過ぎようとする遺伝子の新しい機能を追いかけている．近年勃興したがん幹細胞仮説やがん特異的代謝という視点から眺めても，研究対象としての魅力は尽きない．この遺伝子の高い臨床的レリバンスは，その多様な機能の現れなのだと実感する．

参 考 文 献

1) Takahashi, C. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 95: 13221-13226, 1998.
2) Oh, J. et al., Cell 107: 789-800, 2001.
3) Muraguchi, T. et al., Nat. Neurosci. 10: 838-845, 2007.
4) Miki, T. et al., J. Biol. Chem. 282: 12341-12352, 2007.
5) Kitajima, S. et al., Oncogene 30: 737-750, 2011.
6) Takahashi, C. et al., Mol. Cell Biol. 23: 5256-5268, 2003.
7) Takahashi, C. et al., Mol. Cell Biol. 24: 10406-10415, 2004.
8) Takahashi, C. et al., Nat. Genet. 38: 118-123, 2006.
9) Takahashi, C. & Ewen, M. Cancer Res. 66: 9345-9348, 2006.
10) Shamma, A. et al., Cancer Cell 15: 255-269, 2009.