The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	DNA障害による細胞死誘導の仕組み
Author(s)	吉田, 清嗣
Citation	癌と人. 2009, 36, p. 47-48
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23517
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

DNA 傷害による細胞死誘導の仕組み

吉　田　清　嗣*

アポトーシスは，プログラムされた細胞の自殺機構であり，個体の発生や生体の恒常性の維持に必須の生理現象です。例えば手足の指，口蓋上皮などの形成時に不必要な細胞が除去される形態形成や，血球数の維持や肝臓などの臓器の大きさを一定に保つといったホメオスタシス（恒常性）の維持，さらにウイルス感染細胞やがん細胞に代表される有害細胞の除去など，アポトーシスは多岐にわたる機能を担っています。従って，アポトーシス機構の破綻はがんや梗塞，自己免疫疾患，あるいは神経変性疾患など多くの疾患の発症に関わっているため，この機構の解明に関する研究は疾患診断並びに治療の面からも大きく注目されています。

放射線や抗がん剤などによりDNAが傷つくと，障害を受けた細胞は，DNAの損傷を修復し生存するか，アポトーシスにより細胞死を誘導するかのいずれかを選択します。この選択はDNA傷害の強さや大きさによって決定されていると考えられており，この決定を担う中心的な分子としてがん抑制遺伝子であるp53が知られています。p53は多彩な役割を持っており，いくつかの場所にリン酸が結合すること（リン酸化）によって活性化されます。しかし，アポトーシスを起こすスイッチを入れるのに必須と考えられているp53のセリン46番のリン酸化に関わるリン酸化酵素（キナーゼ）は従来良く分かっておらず，この酵素の探索が世界的な競

争となっていました。

私たちは，DNA傷害におけるアポトーシス誘導に関わるいくつかのキナーゼに注目して研究を進めています。その1つにデルタ型プロテインキナーゼC（PKCδ）があり，DNA損傷に応答して活性化され，アポトーシスを強力に誘導することを明らかにしていました。その過程でPKCδの活性化とセリン46のリン酸化が時空間的に極めて類似していることから，PKCδとセリン46リン酸化との関係について調べました。結論としては，PKCδはセリン46のリン酸化には関わっているものの，直接のキナーゼであるとする確たる証拠は得られませんでした。そこでセリン46を直接リン酸化するキナーゼを単離するために，セリン46のリン酸化に特異的に反応する抗体を用いて，キナーゼの同定を試みました。その結果，DNAの傷害により生じるp53のセリン46リン酸化を担う酵素としてDYRK2というキナーゼを新たに同定しました。DYRK2は元来細胞質に存在しますが，強いDNA傷害が起きるとDNAがある細胞核に移動し，活性化されます。そして細胞核でp53のセリン46をリン酸化します。その結果p53が活性化されると，アポトーシスを誘導する分子の発現が高まり，アポトーシスによる細胞死が引き起こされるという機構を発見しました。

放射線や抗がん剤によって惹起されるDNAの傷害は，がん細胞をアポトーシスに導くためがん治療に広く用いられていますが，このような治療では正常な細胞にもDNAの傷害が加わり強い副作用が生じたり，生き残った細胞に遺伝子の変異が蓄積する危険性を孕んでいます。今回の発見を応用すれば，例えばDYRK2の機能を適切に調節することにより，がんをはじめとする異常な細胞を効率よくアポトーシスを誘導して選択的に取り除くといった，新たな治療法開発につながる可能性が示されました。

しかしながら，このセリン46のリン酸化によってどのようにしてアポトーシスが制御されているかという仕組みは実はほとんどわかっていません。このメカニズムの詳細を明らかにすることを今後の課題として，さらに研究を進めていきたいと考えております。

最後になりましたが，大阪癌研究会より平成19年度一般学術研究助成金を賜りましたことを深謝致します。貴財団のさらなるご発展を祈念申し上げます。

＊東京医科歯科大学難治疾患研究所
平成19年度一般学術研究助成金交付者