

平成 29 年 12 月 4 日

各位

東北大学大学院薬学研究科

酸化ストレスを介した細胞死を促進する 新規がん抑制分子の発見

【発表のポイント】

- 酸化ストレス^(注1)応答の制御分子 ASK1 の新規活性化促進因子として TRIM48 を同定
- TRIM48 は、酸化ストレス時の ASK1 の活性化および細胞死の誘導を促進する
- TRIM48 を高発現した腫瘍(がん)は、細胞死の誘導に伴って、増殖が著しく抑制されることから、TRIM48 は強い抗がん作用を持つ

【概要】

東北大学大学院薬学研究科の平田祐介助教、松沢厚教授らの研究グループは、同研究科の青木淳賢教授、稲田利文教授、産業技術総合研究所創薬分子プロファイリング研究センターの夏目徹センター長、東京大学大学院薬学系研究科の一條秀憲教授らとの共同研究により、酸化ストレス応答の制御分子 ASK1 の新たな活性化促進因子として TRIM48 を同定し、その活性化促進作用の分子メカニズムおよび抗がん作用(がんの形成を抑制する働き)の重要性を明らかにしました。

私たちの体を構成する細胞は、活性酸素(酸化ストレス)や病原体感染などの様々なストレスに常に曝されており、ストレスを感知し、細胞死や免疫応答等の適切な応答を誘導することで、体の恒常性(健康)が維持されています。これらの応答の異常は、がんや免疫疾患などの様々な疾患発症の原因となりますが、その詳細な制御機構については、未解明な点がまだ多く残されています。

本研究では、酸化ストレスを感知して活性化し、細胞死を誘導する ASK1 というキナーゼ^(注2)分子の新たな活性化促進因子として、TRIM48 を同定しました。詳細な解析から、TRIM48 が酸化ストレス時の ASK1 の活性化を促進し、細胞死の亢進を引き起こす巧妙な仕組みが、分子レベルで明らかになりました。さらに、マウスを用いたがん細胞の皮下移植実験から、TRIM48 を高発現する腫瘍(がん)は、細胞死の誘導に伴い、増殖が著しく抑制されることを見いだしました。この結果は、TRIM48

が強い抗がん作用を持つタンパク質であることを示しています。本研究は、TRIM48の機能を初めて明らかにし、がんの発症・進展を抑制する創薬標的分子としての可能性を示した、重要な基礎的知見として位置付けられます。

本研究の成果は、11月28日(日本時間29日)にCell Reports誌に掲載されました。本研究は、三菱財団自然科学研究助成事業、島原科学振興会研究助成事業、日本応用酵素協会研究助成事業、ライフサイエンス振興財団研究助成事業、公益信託医用薬物研究奨励富岳基金事業、武田科学振興財団研究助成事業、文部科学省および日本学術振興会による科学研究費助成事業の支援を受けて行われました。

【詳細な説明】

細胞は、活性酸素といった酸化ストレスや病原体感染などの様々なストレスに常時曝されており、ストレスを感知して適切な応答を誘導することで、生体の恒常性が維持されています。ストレス応答キナーゼ Apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) は、細胞内外のストレスに応じて、下流の MAP キナーゼ^(注3)である JNK および p38 を活性化することで、細胞死や免疫応答を誘導します。ASK1 の活性は生体内で厳密な調節を受けており、その調節機構の破綻が、がん・自己免疫疾患をはじめとした様々な病態に関与していることが知られていますが、ASK1 の活性制御機構、即ちストレスに応じて ASK1 の活性化を厳密に微調整する仕組みについては未解明な点が現在も多く残されています。

平田祐介助教、松沢厚教授らの研究グループは、特定のタンパク質を消失させる RNA 干渉法^(注4)を用いたスクリーニング^(注5)によって、ユビキチン化に関わる約 1500 の遺伝子の中から、新規 ASK1 活性化促進因子として、機能未知のユビキチン^(注6)化酵素 Tripartite motif containing 48 (TRIM48) を同定しました。さらに、TRIM48 によるユビキチン化の標的分子を明らかにするため、プルダウンアッセイ^(注7)により TRIM48 の結合分子の探索を行った結果、ASK1 活性化抑制因子であるアルギニンメチル化酵素 Protein arginine methyltransferase 1 (PRMT1) を同定しました。詳細な解析から、TRIM48 は、PRMT1 をユビキチン化し、分解に導くことで、ASK1 の活性化を促進することを見いだしました。また、RNA 干渉法により TRIM48 の発現を低下させた細胞では、酸化ストレスによる ASK1 の活性化および細胞死の誘導が抑制されることが分かりました。さらに、免疫不全マウス^(注8)を用いたがん細胞の皮下移植実験から、TRIM48 を高発現したがん細胞の移植によって形成された腫瘍では、細胞死が起きやすくなり、増殖が顕著に抑制されることが分かりました。この結果は、TRIM48 が強い抗がん作用を持つ、新たながん抑制タンパク質であることを示しています。

本研究により、これまで全く報告がなかった TRIM48 の生理的機能の解明とともに、ユビキチン化・メチル化・リン酸化などの様々な翻訳後修飾^(注9)が複雑に絡み合った、ASK1 の厳密で精巧な活性調節の仕組みが解き明かされました。また、本研究成果は、TRIM48 のがんの発症・進展を抑制する創薬ターゲットとしての可能性を示す重

要な基礎的知見であり、TRIM48 による ASK1 活性制御機構とがんを含む多様な疾患発症との関連について、より一層の今後の研究の進展が期待されます。

【論文題目】

TRIM48 promotes ASK1 activation and cell death through ubiquitination-dependent degradation of the ASK1 negative regulator PRMT1

Authors: Hirata Y, Katagiri K, Nagaoka K, Morishita T, Kudoh Y, Hatta T, Naguro I, Kano K, Udagawa T, Natsume T, Aoki J, Inada T, Noguchi T, Ichijo H, and Matsuzawa A

本研究成果は、米国の科学雑誌「Cell Reports」に 11 月 28 日(日本時間 29 日)付で掲載されました。

[http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(17\)31627-3](http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(17)31627-3)

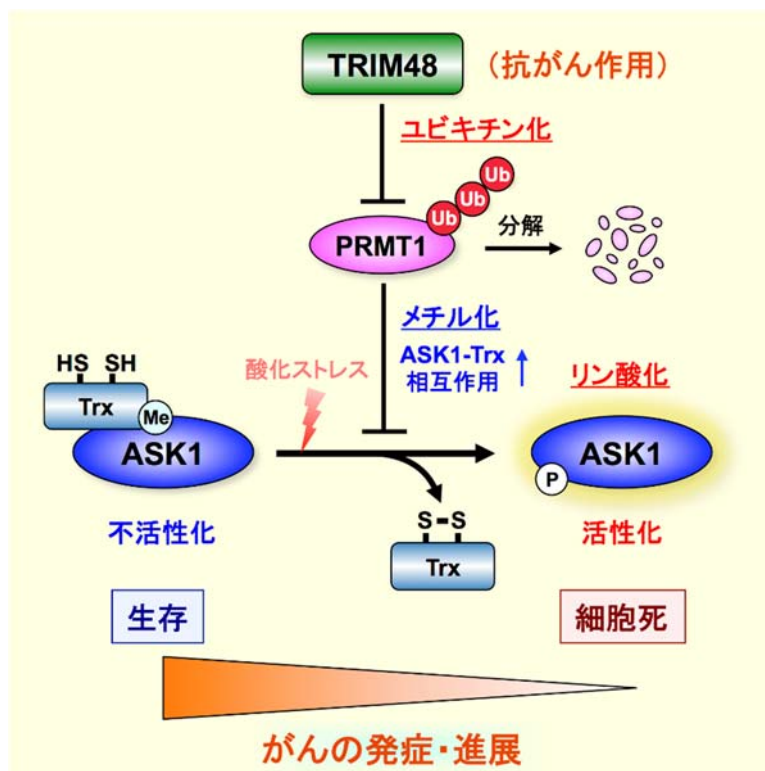


図:TRIM48 による ASK1 の活性制御機構とがん発症・進展の抑制作用

ASK1 は、定常状態では、還元型の Thioredoxin (Trx)と結合することで、不活性化状態が保たれている。活性酸素などの酸化ストレスによって Trx が酸化型となると、Trx が ASK1 から解離し、ASK1 が自己をリン酸化することで活性化する。

本研究で見いだした新規 ASK1 活性化促進因子 TRIM48 は、ASK1 をメチル化することで ASK1 の活性化を抑制するアルギニンメチル化酵素 PRMT1 をユビキチン化し、分解に導くことで、ASK1 活性化を促進する。TRIM48 を高発現する腫瘍(がん)は、細胞死を起こしやすくなり、増殖が著しく抑制されることから、TRIM48 は強い抗がん作用を持つタンパク質である。

【用語説明】

注 1) 酸化ストレス

細胞の外からのストレスや、ミトコンドリアの呼吸などによって、細胞内で反応性の高い活性酸素種が生じ、DNA やタンパク質が傷害を受けること。

注 2) キナーゼ

基質にアデノシン三リン酸(ATP)の末端リン酸基を導入する反応(リン酸化)を触媒する酵素。細胞内の情報(シグナル)を伝達する重要な働きを持つ。

注 3) MAP キナーゼ

Mitogen-activated protein kinase(細胞分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ)の略で、細胞分裂促進因子で処理した細胞が増殖する際に活性化するキナーゼとして ERK (Extracellular signal-regulated kinase) が同定された経緯から、このような名前が付けられた。狭義には ERK1/2 のみを指すが、広義には、様々なストレスに応答して活性化する JNK(c-Jun N-terminal kinase) や p38 も含まれ、これらはストレス応答性 MAP キナーゼと呼ばれる。細胞内情報(シグナル)伝達において中心的役割を果たし、シグナル伝達を実行するキナーゼである。

注 4) RNA 干渉法

標的遺伝子と塩基配列が同一の二本鎖 RNA を細胞内に導入することで、標的遺伝子の mRNA が分解され、その遺伝子の発現を抑制できる技術手法。

注 5) スクリーニング

目的とする機能や特徴を持った分子を、大規模な分子群の中から、様々な手法を用いて探索・同定する作業。

注 6) ユビキチン

76 個のアミノ酸からなる比較的分子量の小さいタンパク質で、酵素的反応によって、単量体(モノユビキチン)あるいは多量体(ポリユビキチン)として、基質タンパク質のリジン残基に結合する。ユビキチンの結合様式の違いによって、基質タンパク質に与える効果や影響が異なり、基質タンパク質の分解や DNA 修復、小胞膜輸送、シグナル伝達など、多様な生理機能の制御に関わっている。

注 7) プルダウンアッセイ

目的タンパク質を特異的に認識する抗体などを利用し、目的タンパク質が形成する複合体を回収して解析することで、目的タンパク質に相互作用する分子を探索・同定する手法。

注 8)免疫不全マウス

がん細胞をマウスに移植する実験の際、免疫拒絶反応を避けるために用いられる、T細胞欠損などによって免疫機能が欠如したマウスのこと。

注 9)翻訳後修飾

翻訳後のタンパク質の化学修飾のことで、ユビキチン化・メチル化・リン酸化などの様々な修飾の総称。翻訳後修飾は、タンパク質の構造や機能を多様に変化させることで、様々な生理機能の制御に関わる。

問い合わせ先

東北大学大学院薬学研究科

担当 松沢厚

電話:022-795-6827

E-mail:matsushi@m.tohoku.ac.jp