

2026年2月12日

報道機関 各位

国立大学法人東北大学
学校法人岩手医科大学

**がん抑制遺伝子 p53 を強く活性化する
新たな抗がん治療の鍵分子 MKRN1 の発見**
—抗がん剤耐性がんに対する新規治療戦略に期待—

【発表のポイント】

- 細胞のがん化を防ぐために最も重要な DNA 損傷応答^(注1)を制御する新規因子として MKRN1 (Makorin Ring Finger Protein 1)を発見しました。
- MKRN1 は、DNA 損傷応答を担う p53 の働きをコントロールすることで、適切な DNA 損傷応答を誘導していることを明らかにしました。
- MKRN1 による DNA 損傷応答に異常があると、シスプラチン^(注2)などの抗がん剤の効果が著しく低下することから、MKRN1 はがん治療効果を左右する重要な因子であることが示されました。
- 本研究成果は、抗がん剤への治療抵抗性を示すがんに対する新たな治療法の確立に繋がると考えられます。

【概要】

DNA 損傷応答は、細胞のがん化を防ぐために備える最も重要なシステムの一つです。その中心的役割を担う p53 は、定常時には MDM2 により速やかに分解されており、必要な時にだけ活性化される精密なフィードバック制御機構によって守られています。

東北大学大学院薬学研究科の島田竜耶博士、小松龍斗大学院生、大谷航平大学院生、松沢厚教授および岩手医科大学薬学部の野口拓也教授らの研究グループは、これを調節する新たな分子として E3 ユビキチンリガーゼ^(注3) MKRN1 を同定しました。MKRN1 は定常時に p53 を分解することでその発現を制御する一方で、DNA 損傷が起こると MDM2 を選択的に分解へと導き、p53 の活性化を促進するという二面性を持つ分子であることを明らかにしました。

本研究の成果は、2026年1月30日に細胞死に関する専門誌 Cell Death & Differentiation に掲載されました。

【詳細な説明】

研究の背景

がん抑制遺伝子 p53 は「ゲノムの守護者」として知られ、DNA 損傷時に細胞周期停止やアポトーシスを誘導することで、がんの発生を防いでいます。定常時には、p53 は MDM2 によってユビキチン化・分解され、細胞内での発現量が低く抑えられています。一方、DNA 損傷が生じると、MDM2 の分解が促進されることで p53 の発現量が増加して活性化し、がん抑制機能を発揮します。しかし、DNA 損傷時に MDM2 が分解される機構については、複数の報告があるものの、その全容は未解明のままでした。

本研究では、DNA 損傷時の p53 活性化に重要な因子として、E3 ユビキチンリガーゼ MKRN1 に着目し、その役割を詳細に解析しました。

今回の取り組み

東北大学大学院薬学研究科の島田竜耶博士、小松龍斗大学院生、大谷航平大学院生、松沢厚教授および岩手医科大学薬学部の野口拓也教授らの研究グループは、MKRN1 が DNA 損傷時に p53-MDM2 フィードバックループ^(注4)の調節を担う新規因子であることを発見しました。MKRN1 はこれまで、p53 の分解に関与する因子として知られていましたが、DNA 損傷応答における役割やがん抑制との関連については明らかにされていませんでした。

本研究ではまず、MKRN1 欠損細胞を用いた解析により、定常時には MKRN1 が p53 をユビキチン化し分解することで p53 の発現量を制御していることを確認しました。一方で、シスプラチンなどにより DNA 損傷が生じると、MKRN1 は標的を p53 から MDM2 へ切り替え、MDM2 を分解へと導くことで p53 を安定化させることを見出しました。この MKRN1 の「基質スイッチング」は脱アセチル化酵素^(注5) SIRT1 により制御されており、MDM2 と p53 のアセチル化状態の変化が MKRN1 の基質転換を引き起こす重要な分子機構であることが明らかにになりました。

さらに、MKRN1 を欠損したがん細胞では、DNA 損傷後の p53 活性化が著しく低下し、シスプラチン誘導性アポトーシスが十分に起こらないことが判明しました。加えて、マウス異種移植腫瘍モデル^(注6)においても、MKRN1 欠損腫瘍はシスプラチンに対して抵抗性を示し、腫瘍縮小効果が大きく減弱していました。これらの結果から、MKRN1 が DNA 損傷応答を介した p53 活性化および抗腫瘍効果を発揮する上で重要な因子であることが示されました。

今後の展開

近年、抗がん剤治療の効果に大きく影響する要因として、腫瘍細胞における DNA 損傷応答や p53 活性化の効率が注目されています。特に、シスプラチンなどの DNA 損傷型抗がん剤に対して治療抵抗性を示すがんの中には、p53 の変異や p53-MDM2 フィードバックループ制御の異常が関与する例が報告されており、p53 の活性化不全が薬剤抵抗性の一因となることが知られています。一方で、腫瘍の種類や治療条件によっては p53 非依存的な応答経路も存在するため、治療抵抗性の背景は多様であり、その分子基盤の解明が重要となっています。

本研究では、MKRN1 が DNA 損傷時に MDM2 を分解し、p53 の活性化を起こす重要な役割を持つことを明らかにしました。これは、p53 依存的な抗腫瘍効果を発揮する上で MKRN1 が中心的因子であることを示すものであり、DNA 損傷型抗がん剤の効果左右する新たな決定因子になり得ることを示しています。実際に、MKRN1 欠損腫瘍はシスプラチン治療に対して抵抗性を示したことから、MKRN1 の機能低下や発現量減少が治療抵抗性の一因となる可能性も明らかになりました。

今後は、MKRN1 の活性や発現量が制御される機構をさらに解析することで、MKRN1 の機能を高める低分子化合物や、MKRN1 依存的に p53 活性化を促す新たな治療法の開発が期待されます。また、本研究で示された MKRN1 の発現や活性状態は、DNA 損傷型抗がん剤に対する反応性を予測するバイオマーカーとしても有望であり、個別化医療の観点からも応用可能性を秘めています。これらの成果は、p53-MDM2 制御系に基づくがん治療研究に新たな視点を提供するものであり、薬剤抵抗性を示すがんに対する治療戦略の確立に向けた重要な基盤となることが期待されます。

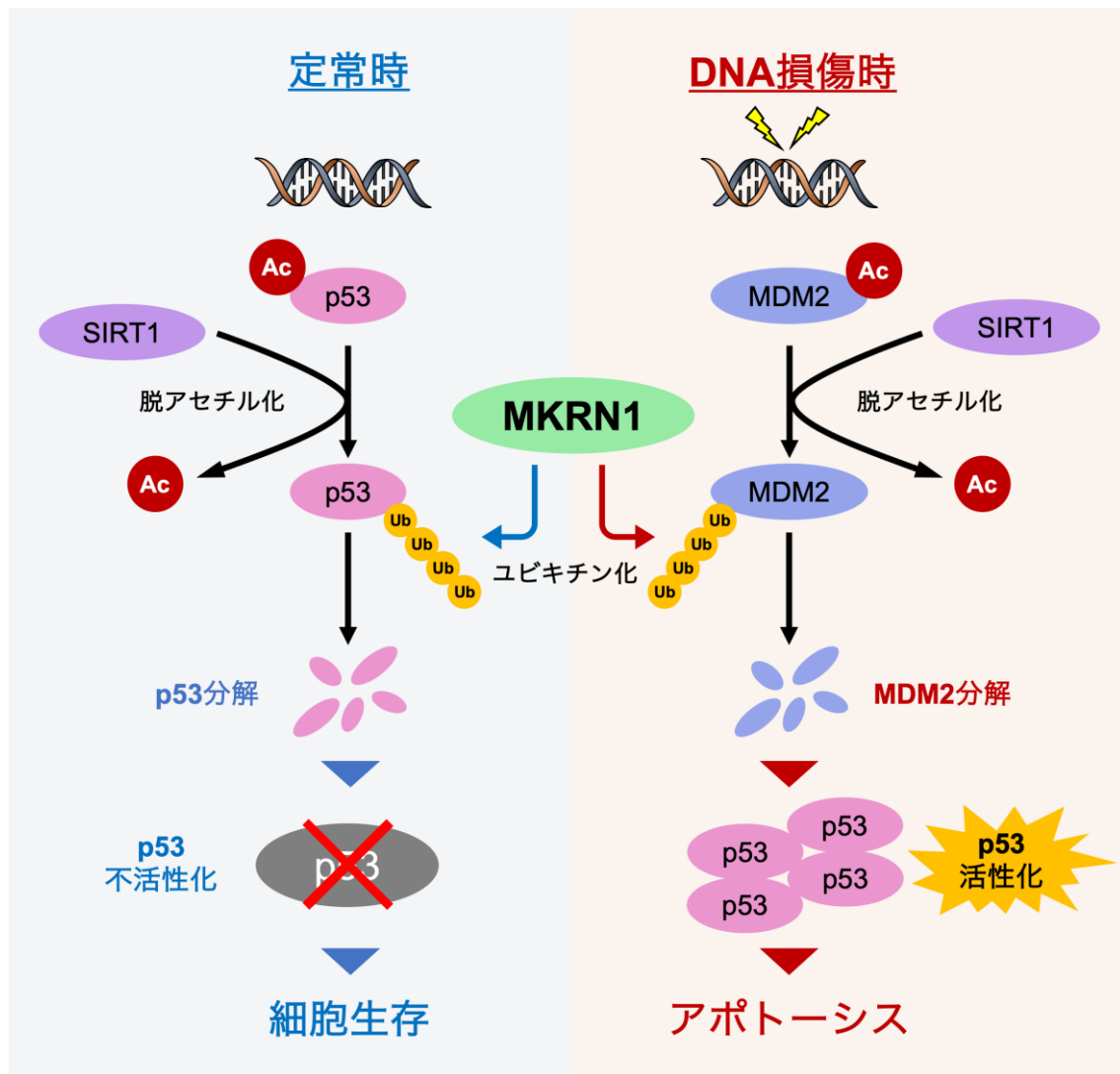


図 1. MKRN1 による p53-MDM2 制御系の調節機構

定常時、MKRN1 は SIRT1 によって脱アセチル化された p53 をユビキチン化分解することでその発現量を低く保っている。一方で DNA 損傷時には、MKRN1 は SIRT1 によって脱アセチル化された MDM2 に基質を切り替え、MDM2 をユビキチン化分解することで、p53 の活性化を起こしアポトーシスを誘導する。

【謝辞】

本研究は、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（JP23KJ0096（島田 竜 耶）、JP24K02237、JP25K22513（野口拓也）、JP24K02173、JP24K22011（松沢厚））。

【用語説明】

注1. DNA 損傷応答

DNA が損傷を受けた際に細胞が働かせる防御システム。損傷の修復や細胞周期の停止、p53 依存的なアポトーシスの誘導などを行うことで、細胞のがん化を防いでいる。

注2. シスプラチン

代表的な DNA 損傷型の抗がん剤。DNA に結合して構造異常を引き起こし、細胞死を誘導する。

注3. E3 ユビキチンリガーゼ

ユビキチンという小さなタンパク質を特定の標的タンパク質に付加して「分解の目印」をつける酵素。細胞内タンパク質の寿命や品質管理などにおいて中心的な役割を果たす。

注4. p53-MDM2 フィードバックループ

細胞が DNA 損傷を受けた際に p53 を適切に活性化するための重要なフィードバック制御機構。定常時には MDM2 が p53 を分解し、DNA 損傷時には MDM2 の分解によって p53 が活性化される。

注5. 脱アセチル化酵素

細胞の中でタンパク質に付いたアセチル基と呼ばれる小さな目印を取り除くことで、遺伝子の働きや細胞の性質を調節する酵素。この仕組みは、がんや炎症など様々な生命現象に関わることが知られている。

注6. マウス異種移植腫瘍モデル

ヒトのがん細胞を免疫不全マウスに移植し、体内でどのようにがんが成長して治療に反応するかを調べるための実験方法。ヒトのがんに近い状態を再現できるため、新しい治療法や薬の効果を評価する研究に広く用いられる。

【論文情報】

タイトル : Identification of MKRN1 as a key modulator of the p53-MDM2 feedback loop

著者：†Shimada T, †*Noguchi T, †Komatsu R, †Otani K, Komatsu T, Suzuki S, Mitsuya M, Okubo T, Ito R, Yamada M, Hirata Y, *Matsuzawa A.

†筆頭著者：東北大学大学院薬学研究科 大学院生（研究当時）島田竜耶

東北大学大学院薬学研究科 大学院生 小松龍斗

東北大学大学院薬学研究科 大学院生 大谷航平

†筆頭著者 *責任著者：岩手医科大学薬学部 教授 野口拓也

*責任著者：東北大学大学院薬学研究科 教授 松沢厚

掲載誌：Cell Death & Differentiation

DOI：10.1038/s41418-026-01662-4

URL：<https://www.nature.com/articles/s41418-026-01662-4>

【問い合わせ先】

（研究に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

教授 松沢厚

TEL: 022-795-6827

Email: atsushi.matsuzawa.c6@tohoku.ac.jp

岩手医科大学薬学部

教授 野口拓也

TEL: 019-651-5110（内線 5160）

Email: noguctak@iwate-med.ac.jp

（報道に関すること）

東北大学大学院薬学研究科

総務係

TEL: 022-795-6801

Email: ph-som@grp.tohoku.ac.jp

岩手医科大学

総務課広報係

TEL: 019-651-5111（内線 5453）

Email: kouhou@j.iwate-med.ac.jp