

第67回 病態生化学セミナー

日時：平成24年11月30日（金曜日）午後6時00分～

場所：医学部 図書館3階 視聴覚室

演題：MAPキナーゼシグナルによる細胞運命決定機構と癌におけるその破綻

Regulation of cell-fate decisions by MAP kinase signaling pathways and its failure in cancer

演者：東京大学医科学研究所 分子シグナル制御分野 教授

武川 睦寛 先生

ヒト細胞内には、主に細胞増殖に作用するERK経路と、様々なストレス刺激に応答してアポトーシス誘導に寄与するストレス応答MAPK (p38及びJNK) 経路という複数のMAPKカスケードが存在する。細胞運命を決定して生体の恒常性維持を担うこれらMAPKシグナル伝達システムの異常が、癌や自己免疫疾患などの発症に密接に関与することが示されている。従って、MAPK経路の制御機構の解明は、癌を始めとする難治性疾患の病因・病態の理解とその克服の観点からも重要であると考えられる。

私達はこれまでに、ストレス応答経路の主要なヒトMAPKKKであるMTK1を単離し、DNA損傷などのストレスによって活性化されたMTK1が、p38/JNK経路を介してアポトーシスを誘導することを示してきた。我々は最近、MTK1がストレス応答経路を活性化するのみならず、G2/M期の進行に重要な特定のキナーゼ分子をもリン酸化して活性化し、ストレス環境下での中心体複製制御や染色体安定性の保持に寄与することを見出した。また、様々な癌で観察されるストレス応答経路の異常が、染色体不安定性を惹起して癌悪性化の一因となることを明らかにした。

一方で私達は、ERK経路の制御機構に関しても研究を展開し、この経路のMAPKKであるMEKが細胞内でユビキチン様分子SUMOによって翻訳後修飾されること、さらにその結果、MEKとERKの分子間結合が阻害されて、ERKの活性化が抑制されることを見出した。SUMO化されないMEK変異体を発現する細胞では、増殖因子刺激によるERK経路の活性化が増強して、増殖能が亢進することから、MEKのSUMO化は、ERK経路の過剰な活性化を防ぎ、増殖シグナルの適切な制御に重要な役割を果たしていると考えられる。これを裏付ける様に我々は、癌遺伝子RasがMEKのSUMO化を阻害することを見出し、実際にRasに変異を有する様々なヒト癌細胞においてMEKのSUMO化が消失していることを確認した。また反対に、MEKのSUMO化を強制的に亢進させるとRasの癌化活性が有意に抑制された。以上の結果から癌遺伝子Rasは、Rafを活性化すると同時に、MEKのSUMO化修飾による不活性化を阻止するという二重の機構によってERK経路を強く、そして効率よく活性化し、発癌を導くことが明らかとなった。本セミナーでは、MAPKシグナル伝達ネットワークの制御とその破綻がもたらす発癌機構に関する我々の研究成果を紹介したい。

【武川 睦寛】

連絡先：

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp