

SP3-3

p53 誘導性 タンパク質 Mieap によって制御される新規ミトコンドリア品質管理機構とヒトがんにおけるその破綻について

国立がん研究センター研究所腫瘍生物学分野 荒川 博文

不良なミトコンドリアの蓄積は、ミトコンドリアの機能不全を招き、老化やがん、変性疾患など様々な生命現象や病態の原因となる。しかしながら、その品質管理のメカニズムについては未だ不明な点が多い。我々は p 53 誘導性タンパク質 Mieap による全く新しいミトコンドリア品質管理 (MQC) 機構を発見したので報告する。Mieap は低酸素ストレスに応答して、ミトコンドリアの構造破壊を伴わないミトコンドリア内リソソームを誘導した (MALM と命名)。MALM はミトコンドリア内の酸化タンパク質の分解に重要な役割を果たしていることが示唆された。MALM における不良なミトコンドリアの認識には、ミトコンドリアから産生される活性酸素 (ROS) とミトコンドリア外膜タンパク質である NIX/BNIP3L が重要な役割を果たしていた。一方で、細胞において MALM の活性を抑制したところ、Mieap は細胞質に巨大な液胞様構造物を誘導した (MIV と命名)。MIV にはリソソームが融合し、リソソーム内酵素が集積した。MIV は MALM によって修復されない不良なミトコンドリアを直接取り込み分解した。p 53 の不活性化によって、これら MALM 及び MIV の機能が失われ、不良なミトコンドリアが蓄積した。大腸がん組織においては、約 80% の症例において Mieap による MQC 機構が不活性化されていた。Mieap による MQC 機構を欠失した細胞は、低酸素状態において、細胞の遊走能・浸潤能が顕著に上昇した。この作用は、ROS 消去剤によって完全に抑制された。以上の結果から、我々の見いだした Mieap による MQC 機構は、不良なミトコンドリアを修復あるいは排除することによって、ミトコンドリアの品質維持に重要な役割を果たす新しいがん抑制機能であると考えられる。



荒川 博文 (あらかわ ひろふみ)

1988 年 熊本大学医学部卒業
同 熊本大学医学部第 2 外科・消化器外科医 (小川道雄教授)
癌研究会癌研究所生化学部・研究員 (中村祐輔部長)
1993 年 米国トーマスジェファーソン大学・
1995 年 キンメル癌研究所・ポスドク (Dr. Carlo Croce)
東京大学医科学研究所・助手
1999 年 東京大学医科学研究所・助教授
2001 年 国立がんセンター研究所・部長
2003 年 国立がん研究センター研究所・分野長
2010 年
現在に至る