

MUC1 の過剰発現によるアポトーシス耐性

清水史郎

ムチン (Mucin) は気管、胃腸などの消化管、生殖腺などの内腔を覆う粘液の主要な糖タンパク質であり、O-グリコシド結合を介してコアタンパク質に結合した無数の糖鎖を持つ。ムチンのコアタンパク質は様々なムチン遺伝子 (MUC 遺伝子) によりコードされ、膜結合型や放出型などの様々なファミリーが知られている。多くのがんでムチン (よく研究されているのは MUC1) の過剰発現や糖鎖修飾の異常 (低糖鎖修飾型になる) が報告されているが、がん化における役割は不明であった。今回の報告で、MUC1 の過剰発現がアポトーシスを抑制することが分かり、がん悪性化に寄与するメカニズムの1つが示された。

紹介論文

Human MUC1 carcinoma-associated protein confers resistance to genotoxic anticancer agents
Ren, J., *et al.* & Kufe, D*. (Harvard Medical School, MA)
Cancer Cell, **5**, 163-175 (2004)

要旨

MUC1 は多くのがん細胞で過剰発現している。今回、我々はヒト大腸がん HCT116/MUC1 細胞において MUC1 の C 末端サブユニットがミトコンドリアに局在し、さらにそれが heregulin の刺激で増すことを報告する。我々はさらに MUC1 がシスプラチンで誘導される以下の現象を抑制したことを示す。すなわち、(1)ミトコンドリアからの様々なアポトーシス誘導因子の放出、(2)caspase-3 の活性化、および(3)アポトーシス誘導、である。さらに MUC1 が発現している A549 肺がんや ZR-75-1 乳がん細胞において、siRNA で MUC1 の発現をノックダウンした時、*in vitro* と *in vivo* において DNA ダメージ剤に対する感受性が高くなった。このことから、MUC1 が DNA ダメージで誘導されるアポトーシスに対して抵抗性を示すことが明らかになった。

参考論文

Mucins in cancer: protection and control of the cell surface
Hollingsworth, M. A. & Swanson, B. J. (University of Nebraska Medical Center, NE)
Nature Rev. Cancer, **4**, 45-60 (2004)