

## 腫瘍形成における JNK と p38 MAPK 経路によるシグナル統合

徐 潔晰

MAPKs は、シグナル伝達経路の構成要素であって、細胞外刺激を広範囲にわたる細胞内反応に変える際にとても重要である。ERK1 と ERK2 MAPKs が、細胞分裂誘起物質によって活性化され、ヒト腫瘍で上流からの制御を受ける。この発見は、ガン治療にこの経路を阻害する薬の開発につながった。他の MAPK 経路、JNK と p38 MAPK 経路も、ガンでしばしば制御されなくなる。これらの経路は環境と遺伝毒性ストレスによって活性化され、組織恒常性の場合と同様に、炎症で鍵のような役割がある。それらの経路は、特異的な細胞種の増殖、分化、生存及び転移を制御する。この二つの経路は、発ガン過程で果たす機能は複雑であって、それらが調節する多様な細胞反応と一致する。特定の細胞は増殖と形態変化に対立するためにこれらのシグナル経路を使う。ところが、ガン細胞は増殖、生存及び浸潤をしやすいためにこれらの経路を破壊する。JNK と p38 MAPK ファミリーメンバー及びアイソフォームは、特定の細胞タイプで腫瘍サップレサーか腫瘍性タンパク質として機能するかという分子理解は、よくされていない。さらに、それらの経路の機能上の重複とクロストークと及びそれに伴う生理学的関連も、あまり分かっていない。JNK と p38 MAPK 経路の標的はどのように、どんな時、どんな部位に決めることは、一つ大きな課題である。これは、治療への応用として検討したほうがいい。この Review は、ガンで、JNK と p38 MAPK シグナルの役割を決める進展とマウスモデルとヒトのガンから得られた洞察を記述しようとして、そのうえ MAPK シグナル領域に残っている未決問題のいくつかに答えようとする。また、JNK 経路にある MAP2K4 の変異体が腫瘍形成に機能することを証明した論文も紹介する。

## 紹介論文

Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development

Erwin F. Wagner and Ángel R. Nebreda

Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, C/Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain.

Nature review cancer VOL. 9, pp. 537–549, (2009)

## 要旨

JNKとp38MAPKファミリーメンバーは、特異的な細胞間関係と特定な細胞種で果たす機能による、シグナルを統合する。これによって、細胞増殖、分化、生存、転移を影響する。上述の細胞現象が腫瘍形成に占める重要性と一致することにより、JNKとp38MAPKシグナルは、ヒトとマウスのがんと結びつけていると考えられる。マウスモデルを用いた研究は、MAPKによる発ガンを制御することをよりよく理解するために必要な手段になった。そして、それらのモデルは、治療法アプローチのデザインを改善するために新しい方策を提供することを期待される。我々は、このreviewは、異なったがんの中にJNKとp38MAPK経路が最近定義された機能をハイライトする。

## 参考論文

Diverse somatic mutation patterns and pathway alterations in human cancers

Zhengyan Kan<sup>1,2</sup>, ..., Malek Faham<sup>4</sup> & Somasekar Seshagiri<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Molecular Biology, Genentech Inc., 1 DNA Way, South San Francisco,California 94080, USA <sup>4</sup>Affymetrix Inc, 3420 Central Expressway, Santa Clara, California 95051, USA.

Nature VOL. 466, pp. 869–873, (2010)