

非遺伝毒性の p53 の活性化と ATM または MET キナーゼの阻害による合成致死

河村 達郎

がん抑制遺伝子 p53 は DNA 損傷などのストレスに対する細胞応答を制御し、細胞のがん化を防ぐことから「ゲノムの守護神」と呼ばれている。50%以上のがん患者の p53 遺伝子に変異もしくは欠損がみられる一方、野生型の p53 遺伝子をもつがん患者は世界中に約 1,100 万人もいることから、p53 を活性化させる戦略によるがん治療法の開発が盛んである。特に、本論文で用いられている Nutlin-3 など遺伝毒性を示さず p53 を活性化させる薬剤は新たな抗がん剤の候補として期待されている。しかしながら、これらの薬剤は細胞によっては殺細胞効果を示さず、一過性の細胞周期停止を引き起こすのみであるため、効果に制約があるのも事実である。

p53 は発見から 30 年以上の間、多くの研究者の研究対象であったものの、意外にも p53 を活性化させた際の細胞応答を決定する機構については不明な点が多い。本論文で筆者らは、ゲノムワイドな shRNA スクリーニングにより、非遺伝毒性の p53 の活性化による細胞応答を制御する因子として ATM, MET を見出した。一連の工程が興味深かったため、本日紹介する。

紹介論文

“ATM and MET kinases are synthetic lethal with nongenotoxic activation of p53”,
Sullivan K.D. *et al.* & Espinosa J.M., *Nat. Chem. Biol.* **8**, 646-654 (2012)

要旨

がん抑制遺伝子である p53 は、細胞周期停止やアポトーシスなど様々なストレス応答を司る。しかし、p53 が活性化した際の細胞の運命がどのようなメカニズムにより決定されるのか、十分に解明されていない。Nutlin-3 など p53 を活性化させるいくつかの小分子化合物がこれまでに開発されてきたが、これらは多くのがん細胞の細胞周期を一過的に停止させるのみであるため、治療効果は制限されている。筆者らは、shRNA を用いてノックダウンすることにより Nutlin-3 による p53 の活性化と協調的に合成致死を誘導する遺伝子をゲノムワイドにスクリーニングした結果、ATM, MET の 2 つのキナーゼが p53 活性化の際の細胞運命を制御することを見出した。遺伝学的または薬理的な ATM, MET の干渉により、p53 の主要な標的遺伝子の発現に影響を及ぼすことなく、様々ながん細胞で細胞周期停止からアポトーシスへと細胞応答が切り替わる。ATM, MET の阻害剤と Nutlin-3 を共処理するとスフェロイド形成した腫瘍にも殺細胞効果を示す。これらの結果は、p53 活性化の際の細胞応答を制御する新たな経路を明らかにし、p53 に基づく治療法の開発の助けとなるだろう。

参考論文

“In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2”,
Vassilev L.T. *et al.*, *Science* **303**, 844-848 (2004)