

足場依存性・非依存性細胞増殖の分子機構

岡山 博人 (東京大学・大学院医学系研究科・教授)

【研究の概要等】

造血細胞を除いた哺乳動物のすべての細胞は、増殖するのに細胞外マトリックスタンパクへの接着を必要とする。接着がなければ、細胞はG1期に停止し死に至る。しかし、癌化に伴い、細胞は、悪性腫瘍の腫瘍形成能と転移能の前提である、足場非依存性増殖能を獲得する。最近我々は、足場消失に伴うG1期停止が、G1期サイクリン依存性キナーゼの不活化と複製開始点の活性化に必須なCdc6タンパクの発現停止によって起こり、Cdc6の発現停止は、Rb非依存性転写抑制とリソソームカテプシンによるタンパク分解によって引き起こされていることを見出した。更に最近、足場消失に伴うリソソームからのカテプシンの放出に、最も強力な癌抑制タンパクp53が必要であることを見出した。

当研究では、足場消失に伴うカテプシンの放出機構とそれを制御するシグナル伝達機構とcdc6遺伝子のRb非依存性転写抑制の分子機構の解明を進める。

【当該研究から期待される成果】

発癌の根底機構の解明と共に、制癌剤創薬のための新たな標的分子の同定が期待される。癌研究の中で最も大きな未解明の課題であるp53の癌抑制の分子メカニズムの解明が期待できる。貪食したタンパクの単なる分解装置と考えられていたリソソームが細胞周期制御に係わっていることの発見は、リソソーム研究の新たな展開を切り開くものと期待される。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・ Jinno, S., Yageta, M., Nagata, A. and Okayama, H.; Cdc6 requires anchorage for its expression. 2002, *Oncogene* **21**, 1777-1784.

・ Chen, Q., Lin, J., Jinno, S. and Okayama, H.; Overexpression of Cdk6-cyclin D3 highly sensitizes cells to physical and chemical transformation. 2003, *Oncogene* **22**, 992-1001.

【研究期間】 平成18年度 - 22年度

【研究経費】 24,900,000 円

【ホームページアドレス】

<http://www.cellcycle.m.u-tokyo.ac.jp>