

# 発癌シグナルによる癌抑制遺伝子の ジーン・サイレンシング機構

東京大学 医科学研究所 教授

**武川 睦寛**

(お問い合わせ先) TEL: 03-6409-2156 E-MAIL: takekawa@ims.u-tokyo.ac.jp



## 研究の背景

細胞は外界からの様々な刺激を感知して細胞内にシグナルを伝え、特定の遺伝子の発現量を調節することで環境変化に適応しています。細胞の情報伝達を担う仕組みの1つに、ERK経路と呼ばれるシグナル伝達システムがあります(図1)。ERKは主に増殖因子によって活性化されるタンパク質リン酸化酵素であり、基質分子のリン酸化を介して、細胞増殖や分化の制御で中心的な役割を果たしています。実際に、ERK経路の上流に位置する増殖因子受容体やRasなどの分子は、癌遺伝子であることが知られており、これらの遺伝子の変異によってERKが異常に活性化すると、細胞の癌化や癌細胞の浸潤・転移を導くことが明らかにされています。しかしながら、ERKの異常な活性化がどのようにして癌の悪性化を導くのか、その分子機構には不明な点が数多く残されています。

## 研究の成果

ERKシグナルを介した発癌および癌悪性化機構を解明するため、私たちはERKによってリン酸化される基質分子を網羅的に同定する新たな実験法(酵母3-hybrid法)を開発してスクリーニングを行い、これまでに全く報告のない新規分子(MCRIP1と命名)を発見することに成功しました。さらに、MCRIP1の生理機能の解析を進め、MCRIP1が癌抑制遺伝子E-カドヘリンの発現制御に重要な役割を果たしていることを見出しました(図2、Molecular Cell, 2015)。E-カドヘリンは、皮膚や粘膜(腸管や気管などの表面)を構成する細胞(上皮細胞)に発現している分子であり、細胞同士を強固に繋ぎ止めることで細胞を動かないようにしている分子です。刺激の無い状態でMCRIP1は、転写抑制共役因子CtBPを制御し、E-カドヘリンの発現を維持する機能を持っています。

一方、増殖因子などによってERKが活性化すると、MCRIP1がリン酸化されてその機能を失い、E-カドヘリ

ンの発現が消失することを見出しました(図3)。また、癌細胞内では、癌遺伝子の作用によって異常に活性化されたERKがMCRIP1を強くリン酸化することで、E-カドヘリンの合成が停止し、その結果、癌細胞が自由に移動できるようになって、周囲の組織に浸潤したり、転移したりすることを突き止めました。この成果は、「発癌シグナル(ERK経路)による、癌抑制遺伝子(E-カドヘリン)のジーン・サイレンシング」という新たな概念を提示するものです。

## 今後の展望

これまで、ERK経路が発癌を導くメカニズムとして、主に、ERKが増殖に重要な遺伝子群の発現を亢進させる作用を持つことが注目されてきました。しかしながら近年、ERKは、増殖促進遺伝子の発現を亢進させるだけでなく、同時に、癌抑制遺伝子の発現をも阻害して、癌のさらなる悪性化を導くことが明らかになってきました。しかし、ERKがどのようにして特定の遺伝子の発現を抑制するのか、その分子機構に関してはほとんど知見がありませんでした。

本研究により、新たなERK基質分子MCRIP1が同定されると共に、ERKがMCRIP1の機能を制御することで癌抑制遺伝子E-カドヘリンのジーン・サイレンシング(発現低下)が引き起こされることが明らかとなりました。また、癌で認められるMCRIP1のリン酸化異常が、癌の浸潤・転移を亢進させる一因となることも明らかになりました。今後、この研究成果を応用した新たな癌治療薬の開発が期待されます。

## 関連する科研費

2010-2014年度 新学術領域研究(研究領域提案型)「SUMO化及びO-GlcNAc化によるMAPキナーゼ経路の活性制御機構と疾患」  
2015-2017年度 基盤研究(B)「新規MAPK基質分子による遺伝子発現制御機構と癌におけるその破綻」



図1 ヒトERKシグナル伝達経路

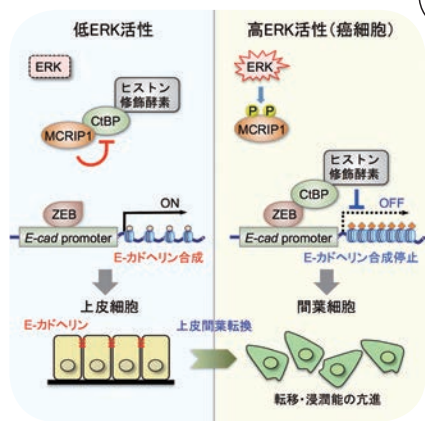


図2 ERKおよびMCRIP1による癌転移の促進

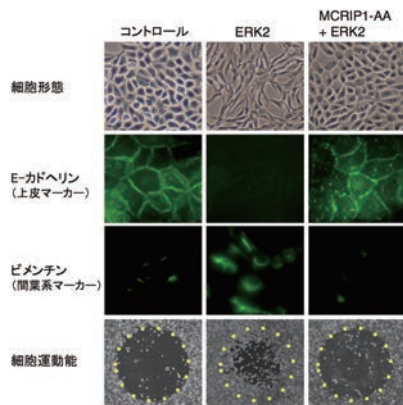


図3 細胞にリン酸化不能MCRIP1-AA変異体を発現させると、ERKが活性化してもE-カドヘリンの発現が維持され、細胞運動能が亢進しない。