

IGM Seminar

日時:2016年7月21日(木)

時間:13:00~14:00

場所:IGM5階セミナー室

大木理恵子先生

国立がん研究センター研究所

難治がん研究分野 グループリーダー



p53標的遺伝子IER5は新規の低リン酸化型の活性化HSF1を作り出し、がん化を促進する

転写因子p53とHSF1はストレス応答において中心的な役割を果たしており、ストレスを受けた細胞の回復に寄与している。興味深いことに、このp53とHSF1によるストレスからの回復応答が、がん化促進に働く可能性が考えられ始めている。我々は、p53の標的遺伝子であるIER5が新規のHSF1を活性化因子であり、ストレス回復応答を介してがん化を促進することを明らかにした (Scientific Reports, 6, 19174; doi: 10.1038/srep19174, 2016)。

IER5は複数のがん種で発現が上昇しており、様々ながん細胞株において高発現が認められた。そこで、IER5高発現のがん細胞のIER5発現を抑制したところ、がん細胞の足場非依存性増殖が抑制され、IER5はこれらの細胞においてがん化促進的に機能していると考えられた。

IER5の機能解析を進めたところ、IER5が新規のHSF1活性化因子である事が示された。HSF1はリン酸化などの翻訳後修飾を受けて活性が制御されている。質量分析法を用いてHSF1翻訳後修飾の変化を網羅的に解析した結果、IER5はHSF1の機能抑制に寄与するリン酸化部位を含む複数の部位を脱リン酸化し、HSF1を低リン酸化型に変化させることが示された。さらに、IER5はHSF1・PP2Aと複合体を形成し、PP2Aを介してHSF1を劇的に脱リン酸化することでHSF1の活性化を引き起こしている事が示された。HSF1は熱ストレス時には高リン酸化型となり活性化する。IER5は熱ストレス時とは異なる新規の低リン酸化型の活性化HSF1を作り出すことが明らかになった。

また、がんにおいてIER5発現量とHSF1標的遺伝子の発現量の相関が認められ、IER5及びHSF1標的遺伝子高発現の患者は予後不良であった。このことはIER5-HSF1経路ががんの進展に重要であることが示している。以上のことから、IER5ががん細胞でHSF1を活性化し、がん細胞のストレス抵抗性獲得に寄与することで、がん化促進的に機能していることが示された。

連絡先:藤田恭之(分子腫瘍分野) 内線5530