

がん特異的異常ミトコンドリアを標的とした 新しい診断・治療法の開発について

Development of new strategies for cancer diagnosis and therapy by targeting cancer-specific unhealthy mitochondria

中村 康之¹ / 常木 雅之¹ / 荒川 博文²

Yasuyuki Nakamura Masayuki Tsuneki Hirofumi Arakawa

国立研究開発法人国立がん研究センター研究所腫瘍生物学分野¹/分野長²

SUMMARY

*p53*はがんでも最も高頻度に不活性化されるがん抑制遺伝子であり、その蛋白質は細胞周期停止やアポトーシス誘導によってがんを抑制していると考えられている。しかしながら、現在においてもそのがん抑制メカニズムの全貌は明らかになってはいない。われわれは新規 *p53* 標的遺伝子として *Mieap* を同定し、その機能解析から *p53* のがん抑制メカニズムにミトコンドリアの品質管理機能がきわめて重要な働きを有する事実を見出した。また、ヒト臨床がん組織に

おいては、この機能が高頻度に不活性化されており、結果的にほぼ100%のがん細胞にがん特異的異常ミトコンドリアの集積が生じていることを見出した。このがん特異的異常ミトコンドリアは、そこから産生される酸化ストレスと代謝異常を通して、がんの発生・増殖・浸潤・転移の駆動力として機能している可能性が高い。がん特異的異常ミトコンドリアを標的とした新しいがん診断・治療法開発が期待される。

The tumor suppressor *p53* gene is frequently mutated in human cancers, and the *p53* protein suppresses cancer via apoptosis or cell cycle arrest. However, the mechanism behind the *p53*-mediated tumor suppression is still unclear. Recently, *Mieap* (the mitochondria-eating protein) was identified as a *p53*-inducible protein. *Mieap* controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. The *p53*/*Mieap*/BNIP3 mitochondrial quality control pathway is frequently inactivated in human colorectal cancers. Defects in the *Mieap*-regulated mitochondrial quality control lead to accumulation of unhealthy mitochondria in cancer cells. Cancer-specific unhealthy mitochondria could contribute to the development of cancer and the aggressiveness of the cancer via mitochondrial reactive oxygen species and altered metabolism. Therefore, the development of a method to target cancer-specific unhealthy mitochondria could lead to new strategies for the prevention, diagnosis, and therapy of a broad range of human cancers.

KEY WORDS

◆がん抑制遺伝子
tumor suppressor
gene

◆*p53*
p53

◆*Mieap*
Mieap

◆ミトコンドリア
品質管理
mitochondrial
quality control

◆がん特異的異常
ミトコンドリア
cancer-specific un-
healthy mitochondria

はじめに

がん抑制遺伝子 *p53* は発見後40年近くきわめて多くのがん研究者によって研究され、かなりの部分が解明されてきた。そのなかで、*p53* によるがん抑制機能においてはアポトーシス誘導と細胞周期停止の機能が最も重要で不可欠と信じられていた¹⁾。しかしながら、2012年および2013年に発表された2つの論文は、ノックインマウスとノックアウトマウスを使った実験によって、*p53* のがん抑制機能にこのアポトーシス誘導と細胞周期停止の機能が必要不可欠ではないということを示した、これまでの常識を覆すきわめて驚くべきものであった²⁾³⁾。つまり、*p53* のがん抑制機能にはいまだ重要な missing piece が存在するということを示している。われわれが発見した新規 *p53* 標的遺伝子の

コードする蛋白質は、ミトコンドリアの品質を健常に維持するという機能を持ち、その破綻ががん細胞にがん特異的異常ミトコンドリアを多量に集積させることが明らかになってきた。

p53 誘導性蛋白質としての *Mieap* の発見

われわれは *p53* 誘導性蛋白質として *Mieap* を同定した⁴⁾ (図1)。*Mieap* は *p53* によって直接発現誘導される *p53* 標的遺伝子であった⁴⁾。興味深いことに、さまざまながん細胞株において外来性および内在性 *p53* の活性化による *Mieap* の発現誘導の有無を調べたところ、さまざまながん種の半数近くのがん細胞株において *Mieap* の発現は完全に消失していた⁴⁾。これは、*Mieap* の両アレルのプロモーターがメチル