

# p53によるゲノムの防御機構

## — p53によるG1停止経路とアポトーシス経路の選択のメカニズム —

田矢洋一 (CREST・国立がんセンター研究所放射線研究部)

玉井克之 (サイクレックス(株))

普通の細胞ではp53はごく微量しか存在しないけれども、DNAダメージなどを含むさまざまなストレスを細胞が受けたとき、p53は安定化されて量が増加し、活性な転写因子となって、ある場合にはG1期停止を誘導するが、別の場合にはアポトーシスを誘導して細胞を自殺させる。4～5年前には、この時p53に何が起きているのか全く不明の状態であったが、われわれは、p53上の約13ヶ所のリン酸化部位と3ヶ所のアセチル化部位を特異的に認識する抗体を作製して用いることにより、DNAダメージによってSer15とSer20のリン酸化が誘導され、ネガティブ・レギュレーターであるMdm2とp53との結合が弱まってp53の安定化が起きることを明らかにしてきた<sup>1)2)</sup>。続いて、癌にもなり易い遺伝病Ataxia telangiectasiaの原因遺伝子から作られるタンパク質ATMがプロテイン・キナーゼ活性を有し、かつ、p53のSer15を直接にリン酸化できることも示した<sup>3)4)</sup>。

一方、G1期停止とアポトーシスという2つの異なった経路の選択がp53によってどのようなメカニズムでなされるのかということは重要な問題であるのに全く不明であった。

p53の第2の転写活性化ドメイン(43-63)とプロリンリッチ・ドメイン(64-92)はそのいずれかを欠失させるとp53のアポトーシス誘導能が無くなるので、アポトーシス誘導に必須の領域と考えられる。我々はこの領域のリン酸化がアポトーシス誘導を制御するのではないかと推測し、数ヶ所の推定リン酸化部位を認識する抗体を作製して解析した結果、Ser46のリン酸化がアポトーシス誘導および、東大医科研の中村らのグループによって単離されたAIP1の発現と非常によく一致することを見出した。Ser46を他のアミノ酸に置換するとアポトーシス誘導能が大きく低下し、かつ、p53のターゲット遺伝子のうちAIP1の発現のみが大きく低下する。したがって、p53活性化の初期にはG1停止関連などの遺伝子のプロモーターに結合したp53が、DNAダメージがひどくなるとSer46がリン酸化されてAIP1などのアポトーシス誘導遺伝子のプロモーターに移るというモデルが考えられる<sup>5)</sup>。

我々は、このSer46キナーゼの精製と同定を進めているが、少なくともp38MAPキナーゼの $\alpha$ 、 $\beta$ タイプではないというデータを得ている。

放射線療法にしても、シスプラチンやアドリアマイシンなどの抗癌剤にしても、DNAに傷をつけることによって人為的にこのp53依存性のアポトーシスを癌細胞に優先的に誘導していたと言われている。しかし、当然、正常細胞のDNAにも傷がつくために副作用が現れると考えられる。我々はその下流のメカニズムを解明したわけであるから、DNAに傷をつけることなく、アポトーシスを癌細胞に優先的に誘導して死滅させるような、新しい癌治療法の開発に応用できるはずである。

### 参考文献

1. Shieh, S.-Y., Ikeda, M., Taya, Y. & Prives, C. DNA damage-induced phosphorylation of p53 alleviates inhibition by MDM2. *Cell* **91**, 325-334 (1997).
2. Shieh, S.-Y., Ahn, J., Tamai, K., Taya, Y. & Prives, C. The human homologues of checkpoint kinases Chk1 and Cds1 (Chk2) phosphorylate p53 at multiple DNA damage inducible sites. *Genes & Dev.* **14**, 289-300 (2000).
3. Banin, S., Moyal, L., Shieh, S.-Y., Taya, Y., Chessa, L., Snorodinsky, N. I., Prives, C., Reiss, R., Shiloh, Y. & Ziv, Y. Enhanced phosphorylation of p53 by ATM in response to DNA damage. *Science* **281**, 1674-1677 (1998).
4. Canman, C. E., Lim, D.-S., Cimprich, K. A., Taya, Y., Tamai, K., Sakaguchi, K., Appella, E., Kastan, M. B. & Siliciano, J. D. Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* **281**, 1677-1679 (1998).
5. Oda, K., Arakawa, H., Tanaka, T., Matsuda, K., Tanikawa, C., Mori, T., Nishimori, H., Tamai, K., Tokino, T., Nakamura, Y. & Taya, Y. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser46-phosphorylated p53. *Cell* **102**, 849-862 (2000).