

細胞ストレス応答における mRNA 制御因子の役割

中村 英亮 (老化機構研究部)

【研究の背景】

細胞がストレスを受けると、細胞周期チェックポイント機構の働きにより、一時的な細胞周期停止もしくは細胞老化と呼ばれる恒久的な増殖停止状態に陥る。近年の研究により、細胞老化は個体の老化、癌抑制、代謝系疾患などに関与することが示されている。癌抑制タンパク質 p53 は細胞老化誘導において中心的な役割を果たすことが知られている。p53 タンパク質の機能はその転写活性に依存し、これまでに p53 タンパク質の標的因子として p21 や Bax など様々な因子が同定された。近年、新たに p53 タンパク質の標的因子として RNA 結合タンパク質 Hzf が同定された。ノックアウトマウスや RNAi を用いた解析から、Hzf タンパク質は p53 経路で重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかしながら、Hzf タンパク質の機能については未だ不明な点が多く残されている。

【結果および考察】

Hzf タンパク質複合体を形成する分子として RNA 結合能を有する HuR タンパク質を同定した。Hzf と HuR の結合は RNA 分子によって仲介され、少なくとも p53 mRNA が Hzf/HuR タンパク質の複合体形成を仲介していることが示された。また、Arf タンパク質により p53 タンパク質の分解系を阻害したところ、コントロール、Hzf あるいは HuR ノックダウン細胞と比較し、Hzf-HuR ダブルノックダウン (DKD) 細胞で有意に p53 タンパク質の誘導が抑制されたが (図 1.), これらの細胞間での p53 mRNA の発現量および安定性に差はなかった。しかしながら、p53 mRNA の核外輸送が阻害されていた。p53 の分解については各種ノックダウン細胞で差はなかったが、³⁵S 標識アミノ酸取り込みによる p53 タンパク質の合成を検討した結果、DKD 細胞においてその取り込みが有意に減少していた。Hzf タンパク質の結合領域は p53 mRNA の 3' UTR であり、luciferase アッセイにより DKD 細胞では有意にその翻訳量が減少していたことが確かめられた。さらに p53 タンパク質の標的因子である p21 と MDM2 の細胞ストレス後の転写量は DKD 細胞において有意に低下していた。Hzf-HuR タンパク質複合体は p53 タンパク質の発現に重要な役割を果たしていることから、アポトーシスおよび細胞老化にも何らかの影響を与えていることが考えられる (図 2.)。

【謝辞】

本研究は老化機構研究部・代謝研究室長・杉本昌隆博士の指導により行われました。Hzf 結合タンパク質の同定にあたり、質量分析にご助力頂いた血管性認知症研究部・分子病態研究室長・渡邊 淳博士、また多くのご協力・ご助言を頂きました老年病研究部・早期老化症研究室長・本山 昇博士に感謝致します。

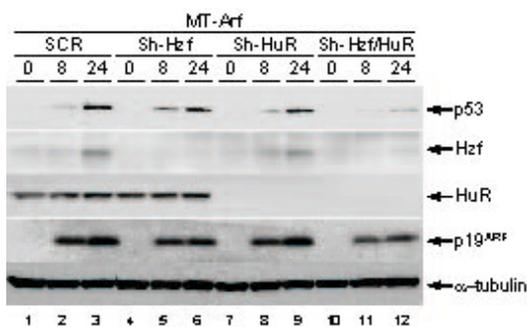


図 1. Hzf-HuR ダブルノックダウン細胞では p19^{ARF} による p53 タンパク質の蓄積が抑制される。

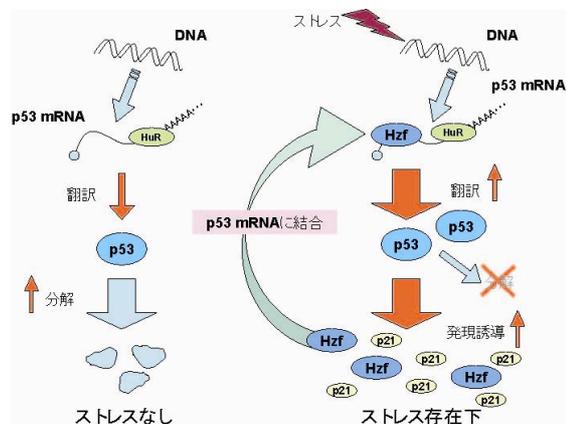


図 2. p53 タンパク質の翻訳調節。