

p53 と細胞増殖抑制を結ぶ因子は老化因子である

大阪大学工学部応用生物工学科 関根政実

人の人生が波瀾万丈ならば、p53 という分子も数奇な運命を持っているらしい。p53 は DNA 腫瘍ウイルス SV40 の large T 抗原と結合する細胞タンパク質として1979年に発見された。p53 遺伝子は myc や E1A と同様に動物細胞を不死化させ、ras 癌遺伝子と協調してラットの初代培養胎児線維芽細胞をトランスフォームするため、当初は癌遺伝子と考えられた。しかし、その後 Friend マウス白血病ウイルスの研究をきっかけにして、話は思わぬ方向へ展開した。すなわち、細胞のトランスフォーム能を持つのは変異した p53 遺伝子で、正常 p53 遺伝子は癌遺伝子どころかまったく逆の性質を持ち、細胞の癌化を抑える癌抑制遺伝子であると位置付けられるに至った。この辺りの詳しい経緯は総説を御覧頂くとして、¹⁾p53 遺伝子は現在きわめて多くのヒト癌でもっとも高頻度に変異を示し、癌化の重要な鍵を握る遺伝子として注目されている。

p53 タンパク質は DNA 結合性を持つ転写制御因子で、紫外線などで DNA が損傷を受けたときに細胞増殖を抑える役割を果たすと考えられている。次の問題は p53 が細胞増殖を抑制する機構を解明することであるが、その答えは偶然にもまったく独立した2つの研究が p53 の魅力に吸い寄せられるかのようにドッキングすることによって見いだされた。Vogelstein のグループは p53 によって遺伝子発現が制御されるターゲット遺伝子を subtractive hybridization 法によって探し、*waf1* (wild-type p53-activated fragment 1) と呼ばれる 21 kd のタンパク質をコードする遺伝子を単離した。*waf1* 遺伝子はさまざまなヒト腫瘍細胞の増殖を抑制することから、p53 の下流で働く癌抑制遺伝子である可能性が示唆された。²⁾一方、Elledge のグループはヒトの細胞周期制御機構を解析するアプローチの一つとして、Cdk2 (cyclin-dependent kinase 2) と結合する *cip1* (Cdk-interacting protein 1) と呼ばれる遺伝子を酵母の発現系を利用した two-hybrid system 法によって単離した。³⁾ここで Cdk2 という役者が登場したが、*cdk* 遺伝子はセリン/スレオニンキナーゼをコードし、現在 *cdc2* (*cdk1*), *cdk2*, *cdk3*, *cdk4*, *cdk5*, *cdk6* が知られている。Cdk はプロテインキナーゼの触媒サブユニットで、パートナーである制御サブユニットのサイクリンと複合体を形成する。サイクリンも遺伝子ファミリーから構成され、おのおのの Cdk とサイクリンには相性がある。ヒトでは細胞周期の G1 期には G1 サイクリンと呼ばれるサイクリン D, E がおのおの Cdk2 と Cdk4, Cdk2 と複合体を形成し、G1 から S 期への移行を制御している。また、G2 サイクリンと呼ばれるサイクリン B が Cdk2 と複合体を形成して、G2/M 期の移行を制御している。この他にも現在サイクリン A と C が同定され、サイクリン A は Cdk2 と複合体を形成して S 期に働くと考えられている。Cdk とサイクリンはすべての真核生物に普遍的に存在し、細胞周期の制御に中心的な役割を果たしている。⁴⁾G2/M 期移行を制御するサイクリン B-Cdk2 のキナーゼ活性の ON/OFF 制御に関しては酵母の遺伝学的解析が進展しているが、G1 サイクリン-Cdk のキナーゼ活性の制御については不明な点が多い。Elledge らは Cdk2 と結合するタンパク質がその制御に関連するものと考え、*cip1* 遺伝子を単離した。³⁾その結果、Cip1 は 21 kd のタンパク質で Cdk2 と結合して、Cdk2 キナーゼ活性を阻害することが明らかとなった。

ここで *cip1* が変異したら細胞はどうなるだろう。Cip1 が Cdk2 キナーゼ活性を抑制できなくなると細胞周期の制御が乱れ細胞が癌化するかもしれないと考えた Elledge は Vogelstein に話をもちかけ、Cip1 と WAF1 が共に 21 kd のタンパク質であることに気が付いた。あにはからんや、両遺伝子の塩基配列は完全に一致し、*cip* と *waf1* が同じ遺伝子であることが判明し、2つのグループの論文は1993年11月19日号の *Cell* に同時掲載された。^{2,3)}まさに“真実は小説よりも奇なり”で、p53 が *cip1=waf1* を誘導し、Cdk2 キナーゼ活性を阻害することで細胞増殖をブロックすることが一瞬のうちに解明されてしまった。なお、21 kd タンパク質を最初に発見した Beach のグループは（彼らは p21 遺伝子と呼んでいる）一ヶ月遅れて12月16日号の *Nature* に p21 遺伝子の単離を報告している。⁵⁾後日談として、*cip1=waf1=p21* 遺伝子は実は4年前（'90年）に単離され、老化した細胞で強く発現する *sdi1* (senescent cell-derived inhibitor of DNA synthesis 1) 遺伝子と同じことが判明した。しかし、*sdi1* に関する論文が最初に世に出ることはなく、やっと今年発表されることになった。⁶⁾このように、p53 にまつわる話題は事欠かず、1993年度の Molecular of the year に選ばれる活躍ぶりで、癌、細胞周期制御、老化、アポトーシスなど現在流行のテーマを抱え込んでますます活躍することが期待される。

1) 横田：実験医学，10，13 (1992)。

2) El-Deiry, W. S. *et al.*: *Cell*, 75, 817 (1993)。

3) Harper, J. W. *et al.*: *Cell*, 75, 805 (1993)。

4) 柳田編：実験医学増刊，10，1026 (1992)。

5) Xiong, Y. *et al.*: *Nature*, 366, 701 (1993)。

6) Noda, A. *et al.*: *Exp. Cell Res.*, 211, 90 (1994)。