

小胞体のがん抑制的な役割

Lai Ngit Shin

がん遺伝子によって誘発された老化は正常のものと基本的に異なる。それはがん遺伝子産物が予定外のシグナリングを活性化し、また腫瘍抑制ネットワークを活性化することなどによる。実は、培養細胞において premature な老化は、ヒトのがんでしばしば不活性化されるがん抑制遺伝子の活性化によってもたらされる。例えば INK4A、ARF、p53 と RB などである。また、がん遺伝子によって誘発される老化はがん発生からの保護のために重要な細胞反応である。以前、Collado らは ras が原因である腫瘍を分析して、老化した細胞が悪性腫瘍ではなく、前がん状態な腫瘍の中にだけ存在することを示した。したがって、前がん状態の腫瘍に特徴的である老化は、がんの予後診断において貴重な手法である。

紹介論文

Anti-oncogenic role of the endoplasmic reticulum differentially activated by mutations in the MAPK pathway. Denoyelle, C. et al. & Soengas, M. S. (Department of Dermatology and Comprehensive Cancer Center, University of Michigan)
Nature Cell Biology 8(10), 1053-1063, 2006

要旨

小胞体 (ER) の機能障害はがんを含むいろいろなヒトの病態で報告されている。しかし、一般的ながん化初期でのERの役割は、ほとんど知られていない。ヒトの原発性メラニン形成細胞と母斑 (ほくろ) の生検を使って、著者らはがん遺伝子によって誘導されるERストレスが premature な老化の活性化メカニズムを規定することを解明した。具体的には、著者らは、HRAS (HRAS^{G12V}) のがん性形はERの大きい空胞変性 (vacuolization) および拡大と、迅速な細胞周期停止に関与することを発見したが、RASの下流因子であるBRAF (BRAF^{V600E}) ではそのようなことはなかった。しかし、p53も、p16INK4aまたは古典的な老化のマーカー、例えばヘテロクロマチン・フォーカスやDNA 損傷は、メラノサイトにおけるHRAS^{G12V}による応答に寄与していなかった。その代わりに、HRAS^{G12V}によって決定される老化はER-associated unfolded protein response (UPR) を介していた。それはHRASに特有であった。つまり活性化型NRAS (HRASより黒色腫で高頻度に変異している) によってはUPRは十分に誘発されなかった。これらの研究結果から、premature な老化はがん遺伝子により活性化される応答の収束機構であり、ERががん化のgatekeeperとして直接機能していることが強く示唆された。

参考論文

W. J. Mooi and D. S. Peeper. Oncogene-Induced Cell Senescence - Halting on the Road to Cancer. N. Engl. J. Med., 355(10): 1037 - 1046. 2006.

Collado M et al & Serrano M. Nature. Tumour biology: senescence in premalignant tumours. Nature 436(7051):642. 2005.