

癌遺伝子 Ras が細胞増殖を亢進させ、 発癌を導く新たな仕組みを解明

ERK MAP キナーゼ経路 (Raf-MEK-ERK) は、細胞増殖を司るシグナル伝達システムであり、この経路が異常に活性化されると細胞が癌化することが知られています。名古屋大学環境医学研究科の武川睦寛教授らの研究グループは、ERK 経路の新たな活性調節機構として、この経路の構成分子である MEK が、細胞内でユビキチン様蛋白質 SUMO によって翻訳後修飾されること、さらに SUMO 化が MEK の機能を阻害して、ERK 経路の過剰な活性化を防ぎ、発癌阻止に作用することを見出しました。また、ヒト癌で高率に遺伝子変異が認められる癌遺伝子 Ras が、SUMO 化による MEK の機能阻害を解除して、ERK 経路を強く活性化し、発癌を導くことを明らかにしました。この成果を応用することで、新たな癌治療薬の開発が期待されます。

【詳細】

MAP キナーゼ経路のひとつ ERK 経路 (Raf-MEK-ERK) は、様々な増殖因子によって活性化されるシグナル伝達系であり、細胞増殖の制御に中心的な役割を果たしている。ERK 経路の異常は、発癌と密接に関与することが知られており、実際にこの経路の上流に位置する低分子量 G 蛋白質 Ras は、様々な癌において高率に変異が見出される最も重要な癌遺伝子である。活性型 Ras 変異体は ERK 経路を恒常的に活性化することで細胞を癌化させる。従って、ERK 経路の活性制御機構や、Ras による発癌機構の詳細を解明することは、新たな分子標的抗癌剤を開発する上でも重要である。

一方、SUMO 化は、約 10 kDa のユビキチン様蛋白質である SUMO (small ubiquitin-like modifier) が、SUMO 活性化酵素 (E1)、SUMO 結合酵素 (E2)、および SUMO リガーゼ (E3) という 3 つの酵素の働きによって、標的蛋白質のリジン残基にイソペプチド結合する翻訳後修飾である。SUMO 化は、蛋白質の機能変換シグナルとして作用し、標的分子の性質を様々に変化させる。近年、SUMO 化が遺伝子発現調節などの多彩な生命現象に関与することが明らかにされてきた。しかしながら、ERK 経路の活性制御に、蛋白質の SUMO 化修飾が関与するかどうかに関しては、これまで全く知見が無かった。

本研究では、ERK 経路の MAPKK である MEK が、細胞内で SUMO1 によって翻訳後修飾されること、さらにその結果、MEK と ERK との結合が阻害され

て、ERK 経路の活性化が抑制されることを明らかにした。SUMO 化されない MEK 点変異体を発現する細胞では、増殖因子による ERK 経路の活性化が亢進して、細胞増殖能が有意に亢進することから、MEK の SUMO 化は、ERK 経路の過剰な活性化を防ぎ、細胞増殖の適切な制御に重要な役割を果たしていると考えられる。さらに私達は、Raf の活性化因子であり、癌遺伝子としても知られる Ras が、MEK の SUMO 化修飾反応を阻害することを見出した。また、実際に Ras に変異をもつ様々なヒト癌細胞内において MEK の SUMO 化が消失していることを発見した。また反対に、MEK の SUMO 化を強制的に亢進させると、活性型 Ras による細胞癌化（悪性形質転換）が有意に抑制されることを確認した。以上の結果から、癌遺伝子 Ras は、Raf を活性化すると同時に、MEK の SUMO 化修飾による不活性化を阻止するという二重の機構によって、ERK 経路を強く、そして効率良く活性化し、発癌を導くことが明らかになった（図 1）。

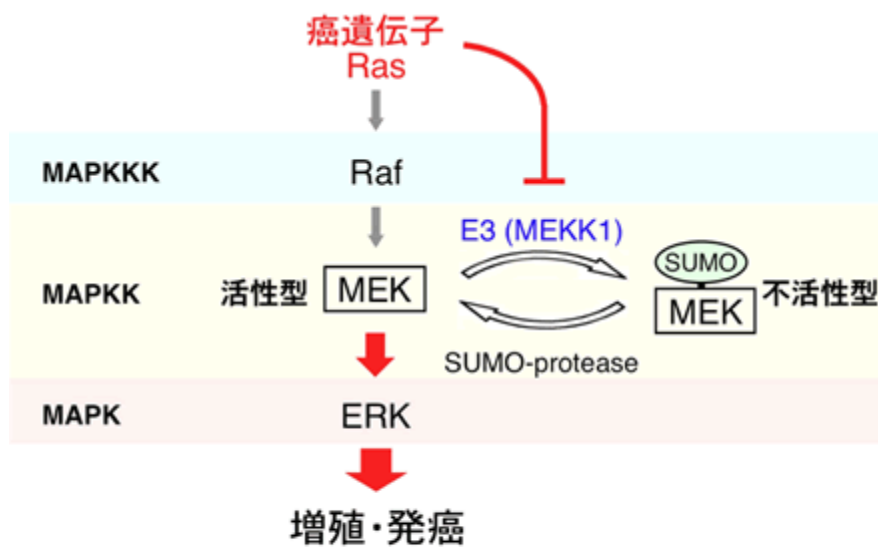


図1 MEK-SUMO化によるERK経路の活性抑制と癌遺伝子Rasによるその解除

次に、活性型 Ras による MEK-SUMO 化阻害機構を解明するため、まず MEK の SUMO 化を制御する分子の同定を試みた。その結果、MEKK1 と呼ばれる分子が、MEK の SUMO 化を担う SUMO リガーゼ (E3) としても機能することを見出した。さらに、MEKK1 と Ras との相互作用を解析したところ、活性型 Ras が MEKK1 と直接結合して、MEKK1 (E3:SUMO リガーゼ) と Ubc9 (E2:SUMO 結合酵素) との結合を著しく増強させることを突き止めた。E1、E2、および E3 は、相互に結合と解離のサイクルを繰り返すことにより、標的蛋白質

を構成的に SUMO 化することが知られている (図 2)。活性型 Ras は、MEKK1 と Ubc9 の結合を増強し両者の解離を阻害することで、この SUMO 化のサイクルを停止させ、MEK の SUMO 化修飾を抑制していると考えられる。以上の結果から、癌遺伝子 Ras は、MEKK1 の SUMO リガーゼ活性を阻害し、MEK の SUMO 化を抑制することが明らかになった。

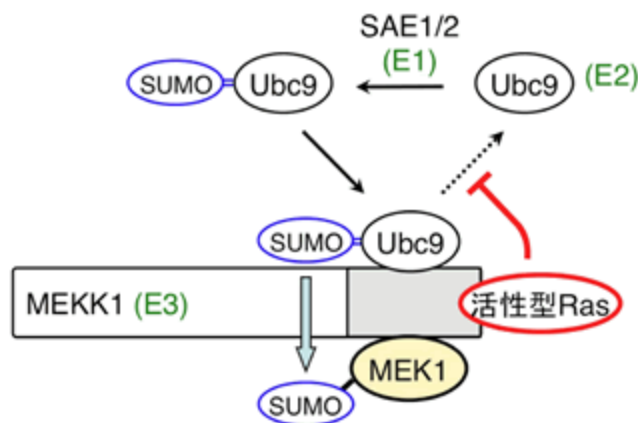


図2 癌遺伝子RasによるMEK-SUMO化の阻害

本研究によって、ERK 経路の活性調節に、今まで全く知られていなかった MEK の SUMO 化修飾が重要であることが見出され、細胞増殖シグナルの新たな制御機構が分子レベルで示されると共に、癌遺伝子 Ras が細胞を癌化させるメカニズムの一端が明らかになった。本研究の成果は、MEKK1 による MEK の SUMO 化反応を促進したり、癌遺伝子 Ras による SUMO 化の阻害を解除したりすることで、ERK 経路の異常な活性化を抑制し得る可能性を示しており、この知見を利用した新たな癌治療薬の開発が期待される。

【論文名】

Kubota Y, O'Grady P, Saito H and Takekawa M.

Oncogenic Ras abrogates MEK SUMOylation that suppresses the ERK pathway and cell transformation.

Nature Cell Biol. 13: 282-291 (2011)