

報道機関 各位

生物の恒常性を支える p53 タンパク質の機能的特徴を解明 ～カイコ解析から昆虫種 p53 の共通性と多様性を示唆～

【本研究のポイント】

- ・ヒトではがん抑制遺伝子として知られる転写因子^{注1)}p53^{注2)}がカイコでも転写因子として機能することを示した。
- ・p53 による細胞死^{注3)}は主に転写活性を介して誘導される一方で、それだけでは説明できない新たなメカニズムが示唆された。
- ・ショウジョウバエとは系統的に離れた昆虫種であるカイコを解析することで、p53 機能の「進化的に保存された共通性」と「生物種に特有の多様性」の両面を明らかにした。

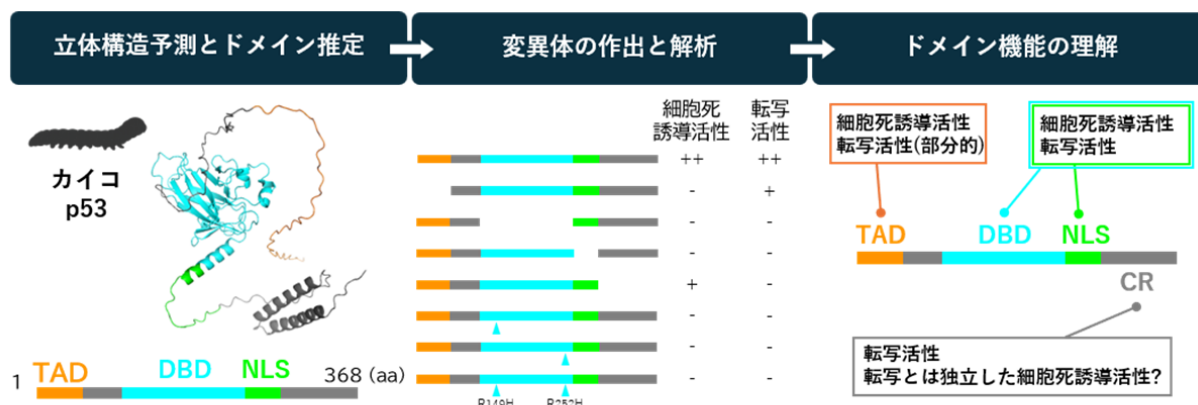
【研究概要】

名古屋大学大学院生命農学研究科の杉浦 和香 (研究当時 博士前期課程学生)、池田 素子 教授、浜島 りな 助教の研究グループは、カイコ (*Bombyx mori*) における p53 タンパク質 (Bm-p53) の機能を解析し、その転写活性と細胞死誘導機構の関係を明らかにしました。

p53 は、ヒトではがん抑制遺伝子として知られる一方、細胞のストレス応答や細胞死を制御する転写因子として、多くの生物で進化的に保存されています。しかし、これまでの昆虫 p53 に関する研究は主にショウジョウバエを対象として進められており、昆虫における p53 機能の多様性については十分に理解されていませんでした。本研究では、ショウジョウバエとは系統的に離れたチョウ目昆虫であるカイコに着目し、p53 の機能領域 (ドメイン)^{注4)}ごとの役割を解析しました。その結果、Bm-p53 がヒト p53 結合配列を認識して転写を活性化できることが明らかとなり、カイコ p53 が転写因子として機能することを実験的に示しました。さらに、Bm-p53 による細胞死は主に転写活性を介して誘導されることが示された一方で、転写活性だけでは細胞死の誘導を十分に説明できないことも明らかになりました。具体的には、転写活性が残存していても細胞死が誘導されない場合や、逆に転写活性がほとんど検出されないにもかかわらず細胞死が誘導される場合が観察されました。また、カイコ p53 の C 末端領域 (CR) が、転写活性および細胞死制御の双方に関与することも明らかとなりました。この領域はヒトやショウジョウバエの対応領域と配列的には大きく異なるものの、両機能に寄与し、それらのバランスを調節する役割を担う可能性が示唆されました。

本研究では、ショウジョウバエとは系統的に離れた昆虫種であるカイコを対象に解析することで、これまでの比較だけでは見えなかった p53 機能の特徴を見出しました。この成果は、p53 機能における進化的に保存された共通性と、生物種に特有の多様性の両面を示すとともに、昆虫における p53 機能の理解を進める一歩となるものです。

本研究成果は、2026年6月17日付学術雑誌『Biochemical and Biophysical Research Communications』に掲載されました。



【研究背景と内容】

p53は、DNA損傷や感染などのストレスに応答し、細胞の生存や細胞死を制御する転写因子であり、ヒトではがん抑制に重要な役割を持つことで知られています。p53は、一般に、細胞内の異常を感知すると、標的遺伝子の転写を活性化し、DNA修復や細胞周期停止、細胞死といった応答を誘導することで、生体の恒常性を維持します。このような機能は多くの生物に共有されている一方で、その詳細な制御機構には生物種ごとの違いが存在する可能性があります。特に昆虫は、一般に寿命が短く、がんの発生が個体の適応度に与える影響が比較的小さい可能性が指摘されており、そのような背景から、p53の役割もヒトとは異なる可能性が考えられています。しかし、これまでの昆虫p53の研究は主にショウジョウバエ(ハエ目昆虫)を対象として行われており、昆虫全体におけるp53の機能の進化的な共通性と多様性については十分に解明されていませんでした。

本研究では、ショウジョウバエとは系統的に離れたチョウ目昆虫に属するカイコを対象とし、p53タンパク質の機能的特徴を明らかにしました。具体的には、p53の主要な機能領域(ドメイン)(図1)に着目し、それぞれのドメインを欠損させた変異体を作製して解析を行うことで、転写活性および細胞死誘導における役割を検証しました。その結果、(1) DNA結合ドメイン(DBD)^{注5)}および核移行シグナル(NLS)^{注6)}は、転写活性と細胞死誘導の両方に必須であること、(2) 転写活性化ドメイン(TAD)^{注7)}は転写活性に部分的に寄与する一方で、細胞死誘導には不可欠であること、(3) カイコp53のC末端領域(CR)は、転写活性に関与するだけでなく、転写とは独立した細胞死制御にも関与する可能性があることが明らかとなりました。特に、転写活性と細胞死誘導が必ずしも一致しないという結果は、p53による細胞死が単純な転写依存機構だけでは説明できないことを示しています。これは、p53機能において複数の制御経路が関与している可能性を示唆するものであり、進化的に保存された基本的な機能と、生物種ごとに变化した制御機構の両方が存在することを示す重要な知見です。

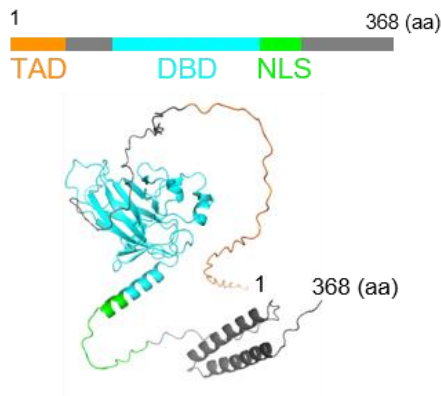


図1. カイコ p53 の予測立体構造とドメイン
立体構造予測は AlphaFold server を用いて行った。TAD, 転写活性化ドメイン; DBD, DNA 結合ドメイン; NLS, 核局在シグナル。

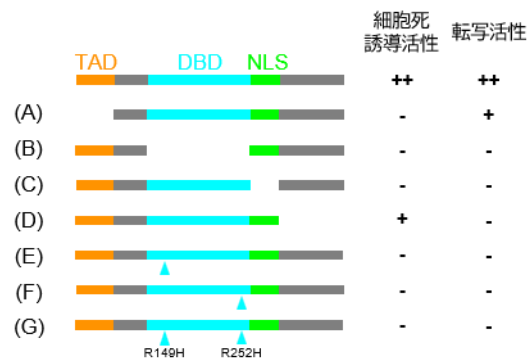


図2. 本研究で解析したカイコ p53 の変異体各ドメインを欠損させたもの (A~D) と 149 番目と 252 番目のアルギニン (R) をヒスチジン (H) に変えたもの (E~G). 右側にそれぞれのカイコ p53 の細胞死誘導活性と転写活性を示す (++, 強い活性あり; +, 活性あり; -, 活性なし)

【成果の意義】

本研究により、p53 機能における進化的に保存された共通性と、生物種に特有の多様性の両面が示されました。まず、DNA 結合ドメイン(DBD)や核移行シグナル(NLS)といった基本的な機能が、ヒトやショウジョウバエに加えてカイコにおいても転写活性および細胞死誘導に不可欠であることが示されました。これにより、p53 のコア機能は生物種を超えて広く保存されていることが支持される結果が得られました。一方で、転写活性と細胞死誘導が必ずしも一致しないという結果は、p53 による細胞死が単純な転写依存機構だけでは十分に説明できないことを示しています。このことから、p53 は転写活性を介した経路に加え、それとは異なる複数の機構を組み合わせることで細胞死を制御している可能性が考えられます。また、カイコ p53 における C 末端領域(CR)の機能解析から、この領域が転写および細胞死制御の双方に関与する可能性が示され、p53 の機能制御に関わる調節的要素の存在が示唆されました。

さらに、本研究はショウジョウバエとは系統的に離れたチョウ目昆虫を対象とすることで、これまでハエ目昆虫に偏っていた知見を拡張し、昆虫 p53 の理解に新たな比較の視点を提供しました。このことは、p53 機能の進化的保存性と多様性を検討する上で有用な基盤となると考えられます。以上より、本研究は、p53 機能の理解を深めるとともに、その進化的な保存性と多様性をより広い視点から捉えるための知見を提供するものです。

本研究は、科学研究費補助金・基盤研究(C)[JP24K08933]、科学研究費補助金・基盤研究(B)[JP22H02358、JP 23K23623、JP25K02022]の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1)転写因子:

特定の DNA 配列に結合し、遺伝子の発現(転写)を調節するタンパク質。

注 2)p53:

細胞のストレスや損傷に応答して、遺伝子の発現を制御し、修復や細胞死を誘導する転写因子。ヒトではがん抑制に重要な役割を持つ。

注 3)細胞死(アポトーシス):

不要になった細胞や異常を生じた細胞が、遺伝子に組み込まれたプロセスに従って能動的に自ら死滅すること。生物の成長や恒常性の維持に不可欠な仕組み。

注 4)機能領域(ドメイン):

タンパク質内で特定の機能を担う構造単位。

注 5)DNA 結合ドメイン(DBD):

タンパク質が特定の DNA 配列に結合するための領域。転写因子の場合は標的遺伝子を認識する際に重要な役割を果たす。

注 6)核移行シグナル(NLS):

タンパク質が細胞核へ輸送されるために必要なアミノ酸配列。転写因子を転写が行われる核に運ぶために重要である。

注 7)転写活性化ドメイン(TAD):

転写因子が遺伝子の発現を活性化するために重要な領域。他の因子と協調して転写を促進する働きを持つ。

【論文情報】

雑誌名: Biochemical and Biophysical Research Communications

論文タイトル: *Bombyx mori* p53 requires multiple domains for transcription-dependent apoptosis induction

著者: 杉浦 和香・池田 素子・浜島 りな (名古屋大学大学院生命農学研究科)

DOI: 10.1016/j.bbrc.2026.154161



東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。

国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。

東海国立大学機構 HP <https://www.thers.ac.jp/>

