

がん抑制遺伝子 p53 の新しい機能~ミトコンドリアを食べるタンパク質 Micap とがん抑制の関係について~

荒川博文

国立がん研究センター 研究所 腫瘍生物学分野

ミトコンドリア品質管理のメカニズムは、ミトコンドリアの健全性維持に重要な働きを有し、その破綻は老化・がん・神経変性疾患などの原因となる。しかしながら、そのメカニズムの大部分が不明のままである。我々は p53 誘導性タンパク質 Micap (Mitochondria-eating protein: ミトコンドリアを食べるタンパク質) によって制御される全く新しいミトコンドリア品質管理機構を発見した (1,2)。Micap ノックアウトマウスを作成して、Micap タンパク質の個体における組織・細胞における発現・局在を調べたところ、心臓・肝臓・腎尿細管細胞・胃壁細胞・精子中片部・角膜内皮細胞など、ミトコンドリアの豊富な組織・細胞に高い発現を認めた。Micap ノックアウトマウスでは、これら組織・細胞における酸化ストレスの上昇を認めた。大腸がんモデルマウスにおいて、Micap 欠損は、腫瘍の悪性化・がん化を顕著に促進し、腫瘍内への異常ミトコンドリアの顕著な蓄積とそこから発生する酸化ストレスの増加を認めた (3)。大腸がん症例の腫瘍組織において Micap 制御性ミトコンドリア機構は、高頻度に不活性化されており (4)、結果として、ほぼ全例のがん細胞に異常ミトコンドリアの顕著な集積を認めた。以上の結果から、Micap によるミトコンドリア品質管理は、がん特異的に集積する異常ミトコンドリア及びそこから発生する酸化ストレスを低減させることによってがんを抑制する、p53 の新しいがん抑制機能である可能性が示唆された。

1. Miyamoto et al. Possible existence of lysosome-like organella within mitochondria and its role in mitochondrial quality control. *PLoS ONE* 6: e16054, 2011.
2. Kitamura et al. Micap, a p53-inducible protein, controls mitochondrial quality by repairing or eliminating unhealthy mitochondria. *PLoS ONE* 6: e16060, 2011.
3. Tsuneki et al. Micap suppresses murine intestinal tumor via its mitochondrial quality control. *Scientific Reports* 5: 12472, 2015.
4. Kamino et al. Micap-regulated mitochondrial quality control is frequently inactivated in human colorectal cancer. *Oncogenesis* 5: e181, 2016.