

第3回 細胞制御セミナー

演題：デスレセプターを介したアポトーシスにおけるがん抑制遺伝子 LKB1/STK11 の関与

講師：野口 拓也 先生

群馬大学 生体調節研究所 分子細胞制御分野・助教

日時：平成 25 年 4 月 5 日（金）16:00～17:00

場所：長崎大学薬学部第二講義室（2階）

要旨：LKB1/STK11 は、細胞の増殖や分化などを制御するセリン/スレオニンキナーゼであり、癌の発生率が上昇するポイツィエーガー症候群(PJS: Peutz Jeghers Syndrome)の原因遺伝子であることが報告されている。さらに、孤発性非小細胞肺癌（NSCLC）や子宮頸癌においても LKB1 の変異体が見いだされていることから、LKB1 は癌抑制遺伝子であると考えられている。ゆえに、LKB1 自身や LKB1 によって制御される分子群は癌治療における有望な分子標的になりうるが、現在のところ LKB1 が制御する経路の全容は明らかになっておらず、LKB1 による癌発症抑制のメカニズムには不明な点が多く残されている。一方で、アポトーシスは不要な細胞あるいは有害な細胞を取り除く安全メカニズムのひとつであり、その制御メカニズムの破綻はアポトーシス抵抗性を獲得させ癌細胞の増殖を容易なものにすることから癌形成の必要条件とされる。我々は、キノーム特異的な RNAi スクリーニングを行い、LKB1 が Fas, TNFR1, DR4/5 などのデスレセプターを介したアポトーシスを促進させる機能を持つことを明らかにした。LKB1 の欠損細胞ではこれらのリガンド投与によって誘導されるアポトーシスへの抵抗性が観察されるとともに、デスレセプターを介したアポトーシス誘導に必須の分子であるカスパーゼ-8 の活性化の著明な減弱が観察された。これらのことから、LKB1 はカスパーゼ-8 の活性化を制御することでアポトーシスの感受性を制御していることが示唆された。この LKB1-カスパーゼ-8 経路によるアポトーシス調節能は LKB1 による癌発症抑制の主要なメカニズムのひとつであると考え、現在その詳細な検討を展開している。

連絡先：長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科
生命薬科学専攻 細胞制御学分野

武田 弘資

TEL: 095-819-2417

E-mail: takeda-k@nagasaki-u.ac.jp