

論文内容の要旨

Chaperone-mediated autophagy promotes lung cancer cell survival through selective stabilization
of the pro-survival protein, MCL1

シャペロン介在性オートファジーによる生存因子 MCL1 の選択的安定化は
肺がん細胞の生存を促進する

日本医科大学大学院医学研究科 遺伝子制御学分野
大学院生 鈴木淳也

Biochemical and Biophysical Research Communications 第 482 巻 第 4 号 (2017) 掲載

オートファジーは細胞内タンパク質やオルガネラをリソゾームへ輸送・分解し、新たにタンパク質やエネルギーを得るための細胞内のリサイクルシステムとして知られている。オートファジーは3種類に分類され、マクロオートファジー、マイクロオートファジー、シャペロン介在性オートファジー(CMA)がある。がんに関してはマクロオートファジーが、がんの発生の予防やがん細胞の抗がん剤に対する抵抗性に関連すると報告されているが、その詳細は明らかではない。また、その他のタイプのオートファジーについては報告が著しく乏しい。そこでマクロオートファジーとCMAについて抗がん剤による細胞死との関連について解析を行った。

我々は、非小細胞肺がんの細胞株で、チロシンキナーゼALKに転座のあるH2228細胞とMET遺伝子の増幅があるEBC1細胞を用い、抗がん剤はALK及びMETの分子標的治療薬 crizotinib を用いて解析を行った。その結果、H2228細胞とEBC1細胞共に crizotinib によって細胞死とマクロオートファジーが誘導されたが、マクロオートファジー阻害剤クロロキンによる細胞死への影響はほとんど見られなかった。一方で、CMA阻害のためリソゾームのタンパク質阻害剤を用いたところH2228細胞では細胞死に変化はなかったが、EBC1細胞の細胞死は顕著に増強した。そこでEBC1細胞の crizotinib による細胞死を検討した結果、BCL-2ファミリーのアポトーシス誘導分子BIM依存的にアポトーシスが誘導され、リソゾームのタンパク質阻害剤でBCL-2ファミリー生存因子BCL-2、BCL-XLは変化しないが、MCL1タンパク質量が低下することを見出した。この低下は、プロテアソーム阻害剤により抑制を受け、mRNAの低下がみられなかったことから、ユビキチン-プロテアソーム系による分解の増強によることを明らかにした。

次にMCL1分解の詳細を解析するために、CMAの制御分子HSC70ないしLAMP2Aの発現を抑制した結果、MCL1タンパク質量が減少したことから、この現象がMCL1のユビキチン化を促進する分子がCMAによる分解によって引き起こされることが示唆された。一方で、既知のMCL1のユビキチン化酵素MULE、 β TrCP、ないしFBXW7の発現阻害によるMCL1分解促進への影響が見られなかったことから、これらとは別のMCL1ユビキチン化酵素の存在が推測された。更にEBC1細胞以外に検討した5種類の非小細胞肺がん細胞株中3つの細胞株でもCMA阻害によりMCL1分解が促進することから、肺がんの中にはCMAの亢進とMCL1の安定化を介して生存しているものがいくつか存在することを見出した。更にこれらの細胞では、EGFRの分子標的薬 gefitinib またはBCL-2ファミリー生存因子BCL-2及びBCL-XLの分子標的薬ABT-263とCMA阻害の共処理により細胞死が増強する結果を得た。

MCL1は様々ながんの生存に重要なことから、MCL1阻害剤の開発が進んでいるが、ABT-263による血小板減少の様な副作用も懸念されている。我々の研究は、CMAを介した新たな肺がん細胞の生存機構を明らかにすると共に、がん細胞特異的なMCL1安定化機構を標的とした新しい治療法の開発につながることを期待できる。