

代謝ストレス下での PGC-1 α による p53 の転写制御 -細胞は生き残る？それとも死ぬ？-

千葉大学大学院医学薬学府 4年博士課程1年 幸 龍三郎

PGC-1 α , a Key Modulator of p53, Promotes Cell Survival upon Metabolic Stress

Nirmalya Sen, Yatendra Kumar Satija, and Sanjeev Das

Molecular Cell, 44, 621–634 (2011)

がん抑制遺伝子産物 p53 は、ストレスやダメージを受けて活性化する転写活性化因子であり、標的遺伝子の転写誘導を介して腫瘍の形成を防いでいる。また近年の研究では、がんの抑制とは別に、エネルギー代謝や抗酸化作用にも関与し、代謝ストレス下において細胞の生存や適応を手助けすることが明らかになってきた。p53 の標的遺伝子は、細胞周期停止やアポトーシスの促進に関連する遺伝子など様々であり、翻訳後修飾や他のタンパク質との相互作用により調節され、その使い分けが p53 の機能を考える上で非常に重要である。しかし、代謝ストレス下における p53 の標的遺伝子の選択機構は十分に解明されていない。今回紹介する論文は、細胞内代謝に関与する転写コアクチベーターの PGC-1 α が、p53 の細胞周期停止や代謝関連遺伝子の転写誘導を活性化することを見出し、p53 による代謝ストレス応答の選択機構を明らかにしたものである。以下に主要なデータを紹介する。

まず筆者らは、PGC-1 α が p53 のコアクチベーターとして機能するか、luciferase assay を用いて検証した。p53 の転写活性は PGC-1 α 存在下で亢進し、その量に依存した。この転写活性の亢進が、glucose starvation などの代謝ストレス下において見られるか調べたところ、両者の発現量が時間依存的に上昇し、p53 の転写活性も上昇した。一方、PGC-1 α がノックダウンした細胞においては、p53 の転写活性は上昇しなかった。また、starvation 下で PGC-1 α と p53 の間で相互作用が見られたことから、PGC-1 α が p53 と結合しコアクチベーターとして機能することが示唆された。

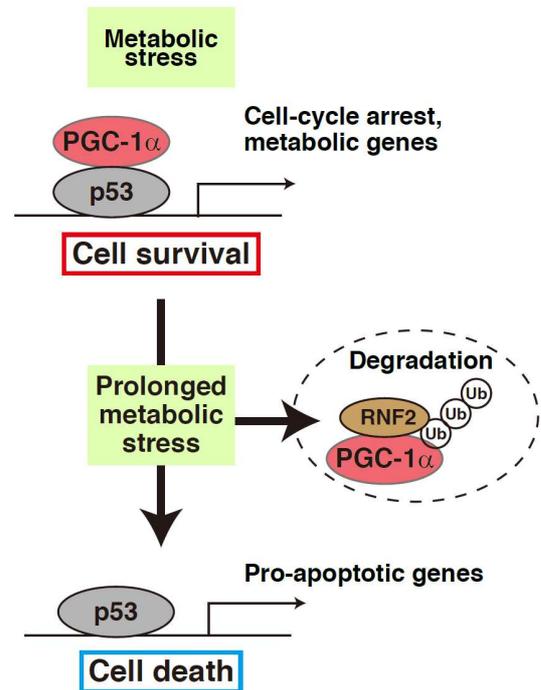
次に筆者らは、代謝ストレス下における PGC-1 α の p53 標的遺伝子群への影響を調べた。Starvation 初期では、p21, GADD45 (細胞周期停止) や TIGAR, Sco2, Sestrin2 (細胞内代謝関連) が転写誘導されるが、後期ではほとんどされなかった。一方で、Puma, Noxa, Bax (アポトーシス促進) は後期にのみ誘導される。しかし、PGC-1 α をノックダウンした細胞では、starvation 初期において細胞周期停止や代謝関連の遺伝子の転写誘導が見られなくなり、アポトーシス促進遺伝子が早いタイミングで誘導され始めた。興味深いことに、PGC-1 α は初期より転写され mRNA 量は高く維持するが、タンパク質量は後期において著しく減少した。更に筆者らは、CHIP assay を用いて、p53 と PGC-1 α が標的遺伝子のプロモーター領域へ結合しているか調べたところ、それぞれ転写誘導される時間にリクルートされることが分かった。また、表現型への影響を調べたところ、初期では細胞周期が停止し ROS は低レベルであるが、後

期ではアポトーシスが誘導され ROS レベルも上昇した。しかし、PGC-1 α をノックダウンした細胞では、細胞周期は停止せず、アポトーシスや ROS レベルの上昇も初期で見られ始めた。以上より、PGC-1 α は代謝ストレス初期において、細胞周期停止や代謝関連遺伝子の p53 を介した転写を選択的に活性化することが示唆された。

続いて筆者らは、代謝ストレス後期での PGC-1 α のタンパク質量の減少が、プロテアソームによる分解が関与すると考え、プロテアソーム阻害剤の MG132 を処理したところ、後期においても PGC-1 α のタンパク質量が初期と同程度に維持されていた。そして、筆者たちはこの分解に関与する ubiquitin ligase を探索したところ、polycomb group に属する RNF2 が、starvation 後期において PGC-1 α と相互作用していることを見出した。更に、RNF2 をノックダウンした細胞では、後期でも PGC-1 α のタンパク質量は維持された。この状態では、p53 は p21 や TIGAR などのプロモーター領域にリクルートされたままであり、細胞周期は停止していた。以上のことから、RNF2 が代謝ストレス後期における PGC-1 α の分解に寄与することが示唆された。

最後に、マウスを用いた in vivo 系において、PGC-1 α の表現型への影響を調べた。PGC-1 α siRNA を血管内にインジェクションし、絶食による代謝ストレス下における肝臓の細胞を用いて実験を行ったところ、今までの実験と同様な結果になった。また代謝への影響を見るために、絶食後にピルビン酸ナトリウムを腹腔内注射し、血中グルコース濃度を測定し糖新生の度合いを調べたところ、コントロールに比べて、PGC-1 α をノックダウンした場合は糖新生の度合いが小さかった。これらの結果より、PGC-1 α は p53 を介した代謝ストレス応答を in vivo においても調節することが示唆された。

以上のことから、代謝ストレス初期において、PGC-1 α は p53 の標的遺伝子である細胞周期停止、代謝関連遺伝子の転写を選択的に活性化し、後期では RNF2 により分解されると共に、p53 の標的遺伝子がアポトーシス促進遺伝子へ変更することが示された。代謝ストレス下における p53 の標的遺伝子の選択に PGC-1 α が関わることを見出されたが、この選択機構にはまだ不明な点も多くある。一つは、PGC-1 α と p53 の相互作用が何によって調節されるか？もう一つは、RNF2 の発現量は代謝ストレスにより変化しないが、後期においてどのような機構で PGC-1 α を選択的に ubiquitin 化・分解させるのか？更なる詳細なメカニズムを明らかにすることで、p53 の非腫瘍に関する機能の解明を期待したい。



図：PGC-1 α による p53 を介した代謝ストレス応答の選択

代謝ストレス初期において、PGC-1 α は p53 と複合体を形成し、細胞周期停止や代謝関連の遺伝子を転写を活性化する。一方、長期間の代謝ストレス下では、E3 ubiquitin ligase の RNF2 により ubiquitin (Ub) 化・分解される。そして、p53 によりアポトーシスが誘導される。