



配布先: 文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会、山口県教育庁記者クラブ、山口県政記者クラブ、宇部市記者クラブ、山口ケーブルビジョン、山口経済レポート

2024年10月7日

報道機関 各位

国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学
国立大学法人山口大学

がんの悪性を促す転写因子 E2F1 の分解メカニズムを解明 ～カルシニューリン阻害によるがん治療に期待～

【本研究のポイント】

- がんの悪性を促す転写因子 E2F1^{*1} の分解制御因子をスクリーニングし、腫瘍抑制因子 FBXW7^{*2} が E2F1 を分解する主要な因子であることを明らかにしました。
- 脱リン酸化酵素カルシニューリン^{*3} が E2F1 を脱リン酸化し、E2F1 と FBXW7 との結合を抑制することで E2F1 を安定化することがわかりました。
- 細胞内カルシウム量によって E2F1 タンパク量が制御されることがわかりました。

【研究概要】

名古屋大学大学院医学系研究科の島田 緑 教授は山口大学共同獣医学部の学部 6 年生(当時)佐藤悠紀さん、羽原 誠 助教らとの共同研究で、がん悪化を促す転写因子 E2F1 の分解メカニズムを解明しました。E2F1 は細胞周期を促進し、がん細胞での異常な増殖に寄与するため、その分解を制御することはがん治療の重要な戦略となり得ます。今回の研究では、ユビキチン化^{*4} 酵素複合体のサブユニットである FBXW7 が E2F1 をユビキチン化し、分解を促進することを発見しました。また、E2F1 の Ser403 のリン酸化が FBXW7 との結合を誘導し、E2F1 の分解を促進することがわかりました。一方で、カルシウム依存性脱リン酸化酵素であるカルシニューリンが E2F1 の Ser403 を脱リン酸化することで、FBXW7 との結合を抑制し、E2F1 を安定化することを明らかにしました。さらに、細胞内カルシウム量によって E2F1 のタンパク量が制御されていることを明らかにしました。このことから、カルシウムチャネル阻害剤やカルシニューリン阻害剤が E2F1 の発現を低下させ、がん細胞の増殖を抑制することがわかりました。

本研究によって、カルシウムチャネルやカルシニューリンの阻害が新たながん治療戦略となりうる可能性が期待されます。

本研究成果は、2024 年 10 月 3 日付「Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)」に掲載されました。

1. 背景

E2F1は細胞周期の進行、特にG1期からS期への移行を促進する重要な転写因子です。その高発現は、さまざまながんにおいて観察され、腫瘍の悪性度の上昇や増殖の促進に深く関与しています。E2F1の過剰蓄積を防ぐために、ユビキチン-プロテアソーム系を介した分解機構が重要な役割を果たしていますが、これまでその具体的な調節因子やメカニズムは十分に解明されていませんでした。

FBXW7は腫瘍抑制因子であり、大腸がんや急性骨髄性白血病など多くのがんで変異や機能不全が認められています。FBXW7は細胞増殖を促進する機能を持つ多くのタンパク質の分解を促進することで、腫瘍抑制機能を持つことが示されていましたが、E2F1との関連は不明でした。

細胞内のカルシウムシグナルは生体の恒常性維持に必須であり、その破綻は心疾患、がん、精神疾患など様々な疾患要因です。カルシニューリンは細胞内カルシウムによって活性化され、カルシウムシグナルの中心的な役割を果たす脱リン酸化酵素です。これまで本研究グループはカルシニューリンが高発現すると乳がんの内分泌治療抵抗性に関わるエストロゲン受容体が活性化され、乳がんの再発率が高くなることを発表しています(参考文献[1],[2])。本研究ではE2F1を分解する因子としてFBXW7を同定し、カルシニューリンを介したE2F1の脱リン酸化状態がE2F1の分解制御に重要であることを明らかにしました。

2. 研究成果

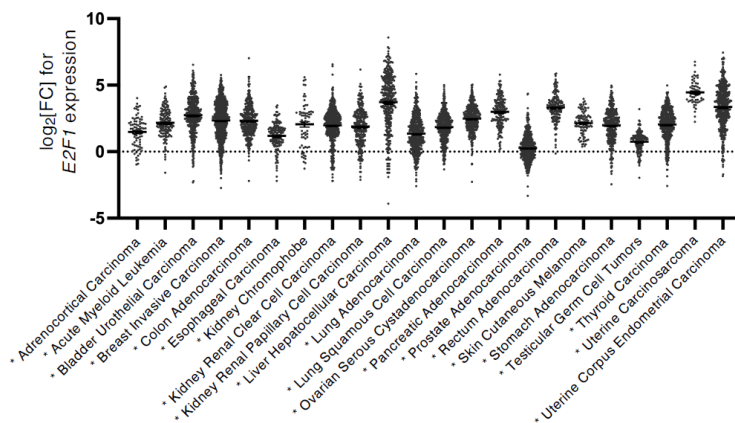
転写因子E2F1は多くのがんで高発現しており、高発現したがん患者さんでは予後不良となることが知られています(図1)。本研究ではE2F1分解制御機構を明らかにするために総合的な解析により、E2F1の分解を促進するユビキチン化酵素を同定しました(図2)。具体的には、(1)ユビキチン化酵素構成因子である、(2)がんで発現が低下する、(3)遺伝子発現を抑制する、(4)発現量の低下ががんの予後不良と相関する、というE2F1とは逆の特徴を全て持つ因子を探索しました。その結果、腫瘍抑制因子として著名なFBXW7を同定しました。E2F1にはFBXW7によって認識されるコンセンサス配列が5カ所あり、そのうちSer403のリン酸化がFBXW7との結合に重要であることがわかりました。この部位がリン酸化されるとE2F1のユビキチン化とプロテアソームを介した分解が促進します。この過程が、がん細胞におけるE2F1の過剰発現を防ぐ重要なメカニズムであることが明らかになりました。一方で、カルシニューリンがE2F1のSer403を脱リン酸化することにより、FBXW7との結合を阻害し、E2F1の安定性を高めることが示されました。これにより、カルシウムシグナルがE2F1の安定性を調節する重要な役割を果たしていることが明らかとなりました(図3)。

さらに、カルシウムチャネル阻害剤を用いた実験では、細胞内カルシウム濃度の低下がE2F1の減少をもたらし、細胞周期のG1期における停止を引き起こすことが確認されました。逆に、カルシウムイオノフォアであるイオノマイシンを用いると、E2F1の発現が促進されることが示され、細胞内カルシウム量とE2F1タンパク量は密接に関連していることが明らかになりました。重要なことにマウスの腫瘍モデルを用いた実験において、カル

Press Release

シニニューリン阻害剤 FK506 が腫瘍増殖を抑制し、E2F1 が減少することがわかりました。以上の結果から、E2F1 の分解には FBXW7 が重要であり、カルシニューリンによる E2F1 の脱リン酸化が FBXW7 と E2F1 の相互作用を抑制することで、E2F1 を安定化していることが明らかになりました。カルシウムチャネル阻害やカルシニューリンの阻害ががん治療に有効である可能性が示唆されました。

A



B

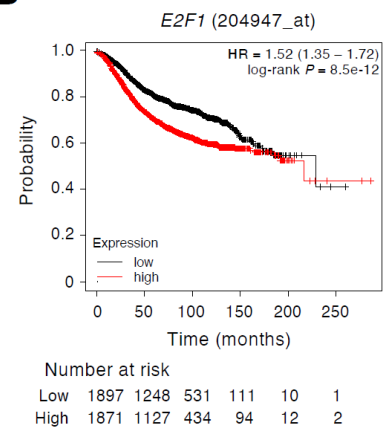
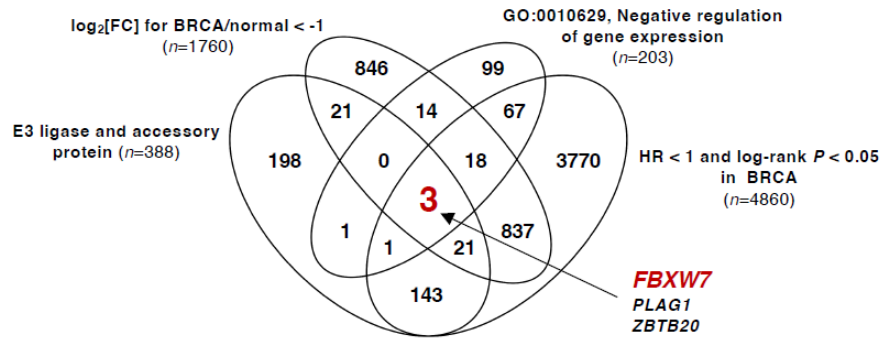


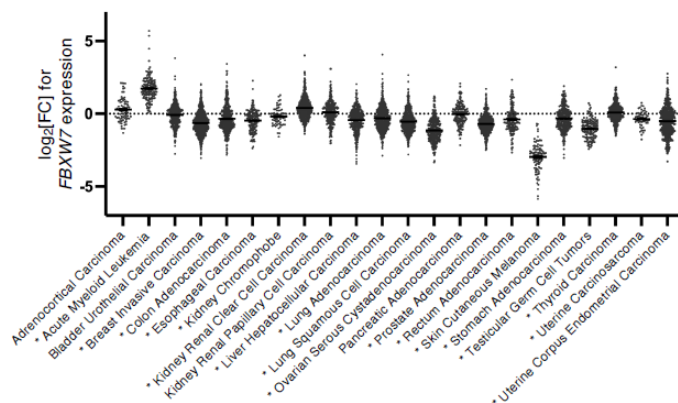
図1: E2F1 の各がんにおける発現量と乳がんにおける発現量と予後との相関

A・B. E2F1 mRNA 量はほとんどのがんで増加しており、乳がん患者では E2F1 の高発現では予後不良となる。

A



B



C

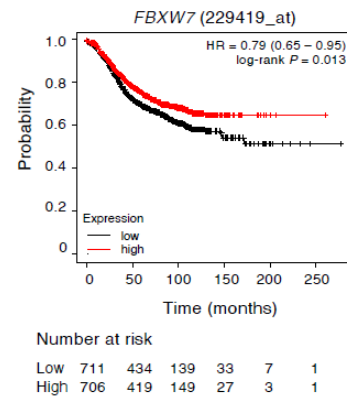


図2: E2F1 を分解する因子として同定した FBXW7 とがんとの関連

A. E2F1 の分解を担う分子の探索について、(1)ユビキチン化酵素構成因子である、(2)がんにおいて発現が低い、(3)遺伝子発現を負に制御する、(4)発現量の低下ががんの予後不良と相関する、の 4 つの項目を設定し、これら全てに該当する因子の中で、腫瘍抑制因子として重要な FBXW7 に着目した。

B・C. FBXW7 mRNA 量はほとんどのがん種で低下しており、乳がん患者では FBXW7 の低発現では予後不良となる。

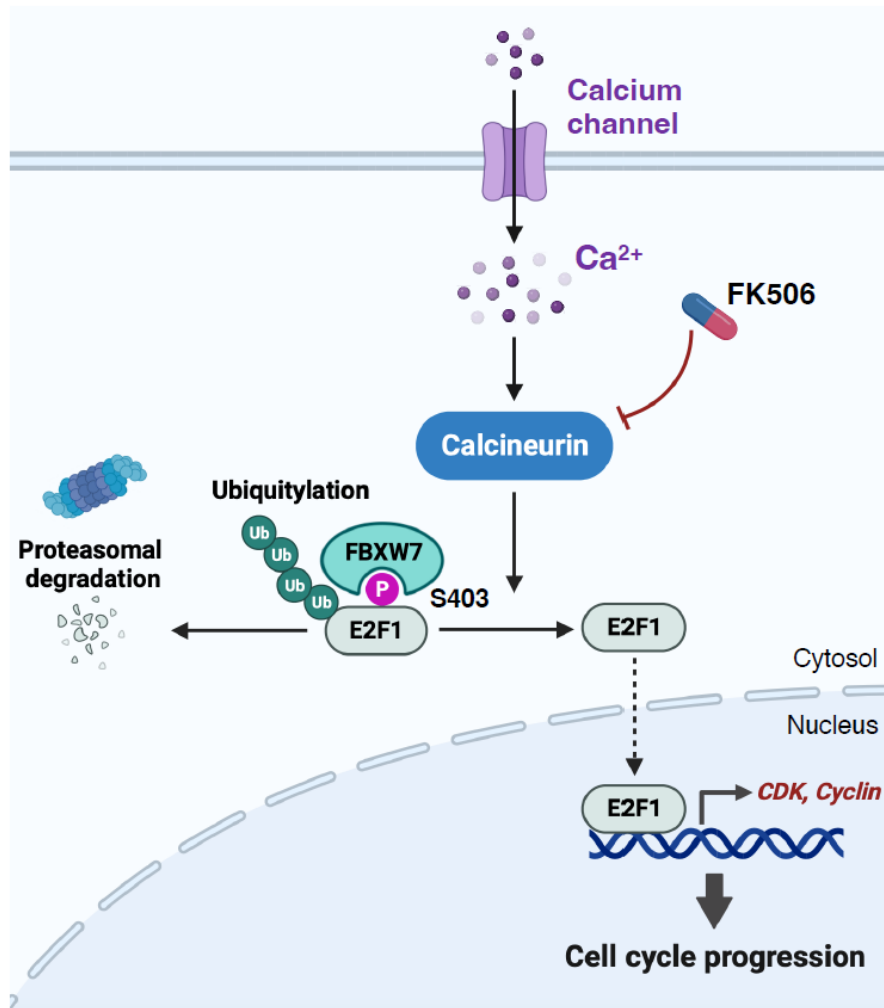


図3:細胞内カルシウムが E2F1 タンパク量を制御する分子機構

E2F1 は Ser403 がリン酸化されると FBXW7 と結合しユビキチン化され、分解される。細胞内カルシウム濃度が高まるとカルシニューリンが活性化され、E2F1 の Ser403 を脱リン酸化する。その結果、FBXW7 との結合が解離することで E2F1 は安定化され、CDK や Cyclin など細胞増殖を促進する遺伝子の転写が活性化される。

3. 今後の展開

本研究は、カルシニューリンが E2F1 の脱リン酸化を介してその安定性を調節し、がん細胞の増殖に影響を与えることを明らかにしました。この知見は、カルシニューリン阻害剤が、E2F1 の高発現により進行するがんの新たな治療戦略として有望であることを示唆しています。カルシニューリンの阻害は E2F1 以外にもがんの悪性化に寄与するタンパクの分解につながることを示されています。カルシニューリン阻害剤やカルシウムチャネル阻害剤がどのがん種において有効であるかを確認し、臨床応用への展開を目指したさらなる研究が求められます。

4. 支援・謝辞

本研究は、JSPS 科研費 JP21H02403,JP24K02227、科学技術振興機構 (JST)・創発的研究支援事業 JPMJFR2065、日本医療研究開発機構 (AMED)・創薬支援推進事業・創薬総合支援事業(研究課題名:EGFR を標的とした肺がんに対する新規抗がん剤の探索)、山口大学研究拠点群形成プロジェクト、科学技術人材育成費補助事業「ダイバーシティ研究環境実現イニシアティブ」の支援(研究代表者:島田 緑)のもとで行われたものです。

【用語説明】

*1) E2F1:細胞周期の G1 から S 期への移行を促進する転写因子で、がん細胞での過剰発現は腫瘍の増殖や進行に関与する。

*2) FBXW7:ユビキチン化酵素複合体の基質認識サブユニットで、特定の基質タンパク質(c-Myc、Notch、Cyclin E など)のリン酸化を認識して結合する。ユビキチン化を促進することにより、プロテアソーム依存的な分解を誘導する。このような機能により、細胞の成長や分裂を制御し、腫瘍形成を防ぐ。

*3) カルシニューリン:細胞内のカルシウム濃度に応答して活性化されるカルシウム依存性のセリン/スレオニン脱リン酸化酵素で、さまざまなタンパク質の脱リン酸化を行う。

*4) ユビキチン化:ユビキチンという小さなタンパク質が他のタンパク質に付加される修飾で、主にタンパク質の分解を標識する役割を持つ。ユビキチンリガーゼはユビキチンを付加する酵素で、ユビキチン化されたタンパク質はプロテアソームによって分解されたり、他の細胞内プロセスに影響を与えたりする。

【論文情報】

雑誌名:Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)

論文タイトル:Calcineurin-mediated dephosphorylation stabilizes E2F1 protein by suppressing binding of the FBXW7 ubiquitin ligase subunit

著者:Yuki Sato^{1,a}, Makoto Habara^{1,a}, Shunsuke Hanaki¹, Takahiro Masaki¹, Haruki Tomiyasu¹, Yosei Miki¹, Masashi Sakurai², Masahiro Morimoto², Daigo Kobayashi³, Tatsuo Miyamoto^{3,4}, and Midori Shimada^{1,5,*}

¹Department of Veterinary Biochemistry, Yamaguchi University

²Department of Veterinary Pathology, Yamaguchi University

³Department of Molecular and Cellular Physiology, Graduate School of Medicine, Yamaguchi University

⁴Division of Advanced Genome Editing Therapy Research, Research Institute for Cell Design Medical Science, Yamaguchi University

⁵Department of Molecular Biology, Graduate School of Medicine, Nagoya University

^aThese authors equally contributed to this study.

Press Release

*Correspondence author

DOI: [10.1073/pnas.2414618121](https://doi.org/10.1073/pnas.2414618121)

【参考文献】

[1]Habara M, Sato Y, Goshima T, Sakurai M, Imai H, Shimizu H, Katayama Y, Hanaki S, Masaki T, Morimoto M, Nishikawa S, Toyama T, Shimada M*: FKBP52 and FKBP51 Differentially Regulate the Stability of Estrogen Receptor in Breast Cancer. PNAS, 119, e2110256119, 2022.

[2]Masaki T, Habara M, Sato Y, Goshima T, Maeda K, Hanaki S, Shimada M*: Calcineurin regulates the stability and activity of estrogen receptor α . PNAS, 118, e2114258118, 2021.

【研究者連絡先】

名古屋大学大学院医学系研究科 生物化学講座 分子生物学

教授 島田 緑(しまだ みどり)

TEL:052-744-2059 FAX:052-744-2065

E-mail: shimada@med.nagoya-u.ac.jp

山口大学 共同獣医学部 生体機能学講座 獣医生化学・生理学教室

助教 羽原 誠(はばら まこと)

TEL: 083-933-5885

E-mail: makotoh@yamaguchi-u.ac.jp

【報道連絡先】

名古屋大学医学部・医学系研究科 総務課総務係

TEL:052-744-2804 FAX:052-744-2785

E-mail: iga-sous@t.mail.nagoya-u.ac.jp

山口大学 総務企画部総務課 広報室

TEL: 083-933-5007

E-mail: sh011@yamaguchi-u.ac.jp



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/>

