

報道関係各位

平成28年9月30日

国立大学法人 東京医科歯科大学

「放射線による細胞死を抑制する新たなメカニズムを解明」 — オートファジーの新たな細胞保護機構 —

【ポイント】

- オートファジーは細胞構成成分を分解する機構で、その異常は多くの疾患の発症に関わります。
- DNA 傷害によって誘導されるオートファジーの鍵分子として PPM1D を同定するとともに、このオートファジーの実行機構を明らかにしました。
- このオートファジーは、細胞死実行分子 Noxa を特異的に分解することによって、放射線による細胞死を抑制していることを明らかにしました。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所病態細胞生物学の鳥居暁特任講師、清水重臣教授らの研究グループは、放射線による過剰な細胞死から細胞を保護する際にオートファジーが関与していることをつきとめ、その分子機構を明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 EMBO reports に、2016年9月26日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

オートファジーは、細胞内構成成分の分解機構です。栄養飢餓時に誘導されるオートファジーの分子機構は良く解析されており必須のタンパク質 Uik1 がリン酸化や脱リン酸化によって調節されることが知られていました。しかし DNA 傷害によって誘導されるオートファジーの実行メカニズムは不明でした（図1）。今回の研究は、このメカニズムを明らかにすることから始まりました。

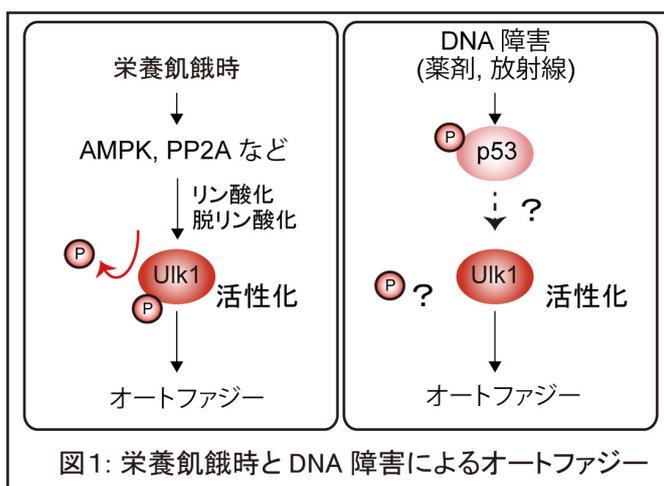
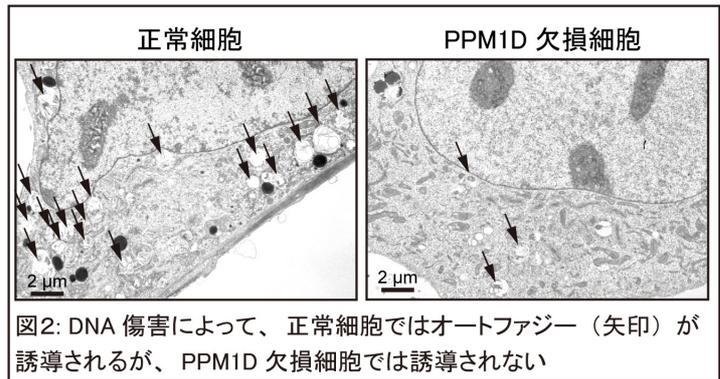


図1: 栄養飢餓時と DNA 障害によるオートファジー

【研究成果の概要】

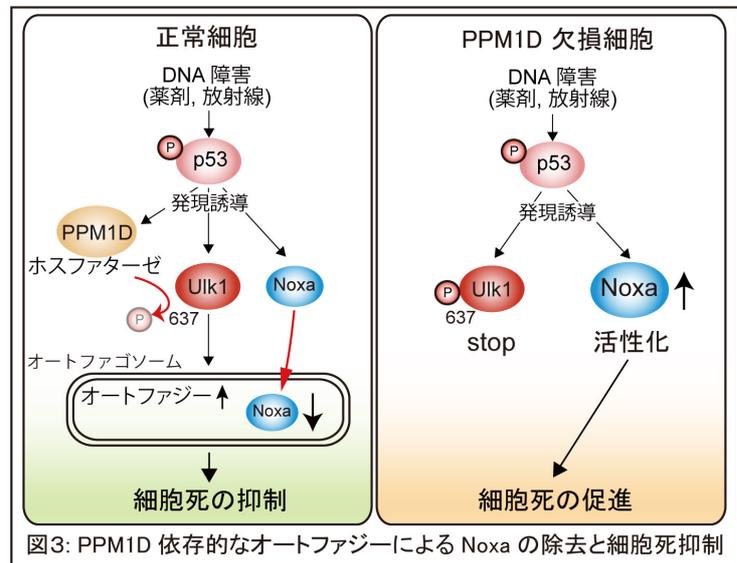
私たちは、まず DNA 傷害誘導性オートファジーの実行分子を探索し、p53 依存的に誘導される脱リン酸化酵素 PPM1D が決定的な役割を果たしていることを発見しました。そして、①この PPM1D は、オートファジーの上流分子である Ulk1 の serine⁶³⁷ を直接脱リン酸化すること、②この脱リン酸化によって、オートファジーのシグナルが開始されることを見出しました(図 2)。

さらに、このオートファジーは放射線照射による細胞死を抑制する役割を担っていますが、この原因は、アポトーシス誘導分子 Noxa がオートファジーによって分解される為であることを発見しました(図 3)。



【研究成果の意義】

今回の研究成果では、DNA 傷害時におけるオートファジーに PPM1D 分子による Ulk1 の脱リン酸化反応が必要であることを発見しました。また、このオートファジーは、アポトーシス実行分子 Noxa を分解することによって、放射線による細胞死を抑制していることを発見しました。



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
病態細胞生物学分野 清水重臣(シミズシゲオミ)
TEL:03-5803-4692 FAX:03-5803-4821
E-mail: shimizu.pcb@mri.tmd.ac.jp

<報道に関すること>

東京医科歯科大学 広報部広報課
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272
E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp