

がんおよび免疫制御関連タンパク質の構造と機能に関する化学的研究

(北大院理) ○鎌田 瑠泉

Chemical Studies on the Structure and Function of Cancer- and Immunity-related Proteins
(Department of Chemistry, Faculty of Science, Hokkaido University) ○Rui Kamada

Cells respond to various stimuli via the quantitative and qualitative regulation of proteins involved in signaling pathways and the regulation of the balance among regulatory proteins. Dysfunction of the regulatory mechanisms of the signaling pathway leads to a variety of severe diseases such as cancer and immune disorders. In this study, we report the regulatory mechanisms of structure and function of cancer- and immunology-related proteins, including tumor suppressor protein p53 and p53-inducible Ser/Thr phosphatase PPM1D.

Keywords: Inhibitor, Tumor Suppressor Protein, Epigenetics, Cell Differentiation, Phosphatase

生命現象は様々な機能を有する多数の分子が構成する複雑なシグナルネットワークにより成り立っており、細胞はシグナル経路に関わるタンパク質の量的・質的な制御、および制御因子間のバランスの調節により、多様な刺激に応答している。その制御機構の破綻は、がんや免疫疾患など多くの疾患の原因となる。本研究では、化学的な観点から解明した、がんおよび免疫制御関連タンパク質の構造と機能の制御機構について紹介する。

1. がん抑制タンパク質 p53 の四量体形成-機能相関解析に基づく p53 不活性化機構の解明

がん抑制タンパク質 p53 の遺伝子変異はヒト悪性腫瘍で最も多く認められる異常であり、がん治療研究の最も重要なターゲットである。p53 のホモ四量体形成はその機能発現に必須である。細胞内における p53 の四量体構造安定性と機能制御について理解するため、化学的・生物物理学的手法を用いた定量的解析を実施した。化学合成した変異型 p53 ペプチドを用いた p53 の四量体構造と機能の網羅的・定量的な解析をもとに、四量体構造の熱力学的安定性が大きく低下している疎水性コアを形成するアミノ酸残基の変異体だけでなく、不安定化効果の比較的小さな変異体においても、細胞の核内では四量体濃度が著しく低下していることを明らかにした。この構造・機能の詳細な解析より、p53 の機能不全を引き起こす四量体構造の不安定化の閾値は非常に低いことが明らかとなった。¹ さらには、p53 の四量体構造-機能相関解析に基づき、細胞内における変異型 p53 の機能修復および p53 の一過的阻害剤開発にも成功した (図 1)。²

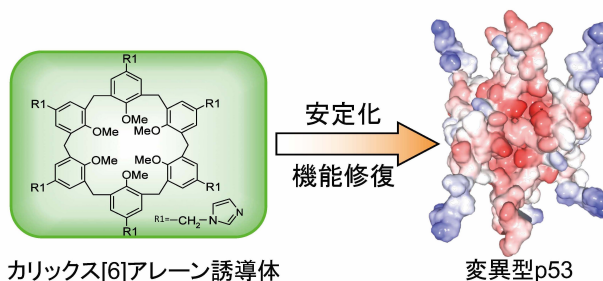


図 1 四量体構造安定化による機能修復

2. 自然免疫におけるエピジェネティックメモリーと転写制御機構の解明

真核生物の遺伝子発現は、ヒストン修飾、DNA のメチル化等の化学修飾（エピジェネティック修飾）により制御を受けている。この制御機構の破綻はがん・免疫疾患・生活習慣病など、様々な疾患に関与していることから、エピジェネティック修飾による遺伝子発現制御機構の解明はそれら疾患発症メカニズムの解明や治療法の開発にとって極めて重要である。細胞は、インターフェロン（IFN）に応答して 1,000 以上の遺伝子の発現を誘導し、病原体やウイルスから生体を防御している。今回、細胞には以前の IFN 刺激を記憶し、2 回目に刺激を受けた際に特定の遺伝子発現のみを素早く誘導する「IFN メモリー」と呼ばれる現象が存在することを発見した（図2）。この IFN メモリーは、細胞のウイルス感染に対する防御反応を増強させ、自然免疫応答において”記憶”が反映されるという極めて画期的な発見である。³

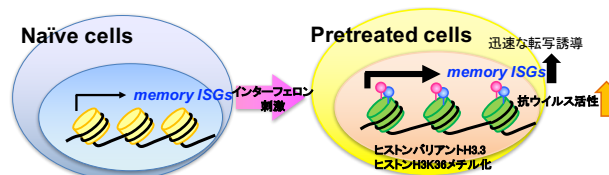


図2 自然免疫応答における転写記憶

3. 自然免疫細胞における PPM1D ホスファターゼの機能制御機構解明

p53 誘導性ホスファターゼ PPM1D は免疫応答、代謝制御などさまざまな細胞応答を制御しているタンパク質である。これまで、PPM1D の過剰発現による細胞がん化機構の解明研究を展開しており⁴、PPM1D 特異的阻害剤である SL-176 の開発に成功した（図3）。SL-176 は極めて強力な PPM1D 阻害活性を有し、PPM1D 過剰発現が見られるがん細胞特異的な細胞増殖抑制効果を示ことから、抗がん剤開発のリード化合物として極めて有用である。さらには、新規蛍光プローブ TAP-4PH を用いた迅速かつ簡便な細胞の分化状態解析法の開発に成功しており、好中球分化および好中球の機能制御における PPM1D の機能を明らかにしている。^{5,6} さらには、がんの病態で活性化する好中球免疫抑制細胞への分極化や、脂肪細胞の分化を制御するという PPM1D の新規機能を報告している。⁷ 本研究により、新たながん治療法、免疫疾患療法への展開が大いに期待される。

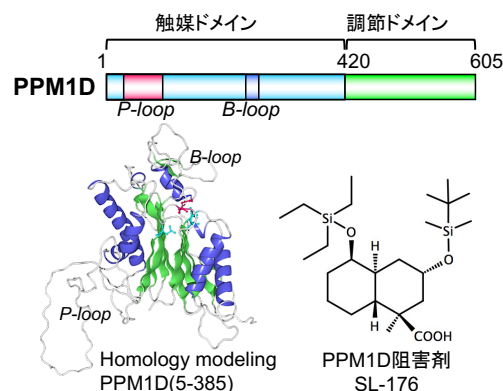


図3 PPM1D の立体構造と主要な機能

- 1) R. Kamada, T. Nomura, C.W. Anderson, K. Sakaguchi, *J. Biol. Chem.* **2011**, 286, 252-258.
- 2) R. Kamada, W. Yoshino, T. Nomura, Y. Chuman, T. Imagawa, T. Suzuki, K. Sakaguchi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 4412-4415.
- 3) R. Kamada, W. Yang, Y. Zhang, M.C. Patel, Y. Yang, R. Ouda, A. Dey, Y. Wakabayashi, K. Sakaguchi, T. Fujita, T. Tamura, J. Zhu, K. Ozato, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2018**, 115, E9162-E9171.
- 4) Y. Kozakai, R. Kamada, J. Furuta, Y. Kiyota, Y. Chuman, K. Sakaguchi, *Sci. Rep.* **2016**, 6, 31993.
- 5) R. Kamada, F. Tano, F. Kudoh, N. Kimura, Y. Chuman, A. Osawa, K. Namba, K. Tanino, K. Sakaguchi, *PLoS One* **2016**, 11, e0160625.
- 6) R. Kamada, F. Kudoh, F. Yoshimura, K. Tanino, K. Sakaguchi, *J. Biochem.* **2017**, 162, 303-308.
- 7) R. Kamada, N. Kimura, F. Yoshimura, K. Tanino, K. Sakaguchi, *PLoS One* **2019**, 14, e0212682