

論文の内容の要旨

論文題目

「Elucidation of functional involvement of mortalin in human carcinogenesis:
Mortalin-based anti-cancer therapeutics and modulation of ageing」
(「癌における mortalin の機能解析:mortalin に基づく抗癌治療と老化の調節」)

氏名 Custer C. Deocaris

Mortalin (mtHsp70/GRP75/PBP74)は細胞寿命決定に関連するタンパク質として同定されたHsp70ファミリーに属するタンパク質である。マウスにおいてはまったく反対の機能を持つ2つのアイソフォームが存在する。Mortalin-1 (mot-1)は細胞質全体に分布し細胞に老化現象を引き起こすが、Mortalin-2 (mot-2)は核膜の周辺部に存在し、繊維芽細胞や線虫では寿命延長効果を持つことが報告されている¹⁻²。本研究は細胞寿命を司るMortalinタンパク質がどのようなメカニズムで老化を調節するのかを解析し、正常細胞や癌細胞の老化現象を自由に制御できるような技術の開発を目指すものである。

Mortalinのホモロジーモデリングによる構造解析を行ったところ、mot-1はシャペロン活性を発揮する上で重要となる蓋構造をとると思われる α -ヘリックス部位に変異を持ち、不完全な蓋構造をとることが予測された³。シャペロンアッセイや培養細胞の寿命測定実験などの結果からもmot-1はmot-2に比べシャペロン活性が低いことが示され、ホモロジーモデリングでの予測が支持された。さらにmot-1を発現している癌細胞では細胞老化に似た現象が見られることからmot-1は癌細胞に老化を引き起こす抗癌剤として応用できる可能性があることが示された⁴。

次にMortalinの特異的阻害剤であるMKT-077を用いることで、老化現象の誘導が癌の治療に有効であるかを調べた。MKT-077はMortalinのシャペロン活性を阻害することで癌細胞において老化現象の誘導が見られた。Mortalinを過剰発現させた細胞ではMKT-077に対する感受性が上がったのに対し、Mortalinに対するshRNAを発現させた細胞では抵抗性が見られた。このことからMKT-077の低濃度処方、Mortalinの発現量の差異による、異なった強度の老化誘導作用をもたらすと考えられる。これらの結果からMKT-077を含むrhodacyanine色素系化合物が抗癌剤として応用できる可能性が示された⁵。

またMortalinを標的とした新しい癌治療は幅広い種類の癌に対して有効であるかを検証した。これまで100以上の癌細胞株と幾つかの癌組織においてMortalinが過剰発現されていることが報告されている。さらにヒトの癌のほぼすべてでMortalinの細胞内局在が変化しており、発現量の上昇と癌の悪性度は非常によく相関している⁶。このような報告例からもMortalinは細胞の不死化、悪性化の普遍的かつ重要なマーカーであると考えられ、癌の発生、進行を抑制するためにMortalinをワクチンとして使えるの

ではないか考えた。そこでMHC複合体に認識されやすいと思われるMortalinの抗原部位を免疫情報学的アプローチを用いて予測した。興味深いことに予測されたあるエピトープが多く感染症を引き起こす様々な病原体の持つhsp70ホモログと交差性を持つ可能性が高いことが分かった。この発見をもとに貧困国での癌と感染症の発症率の負の相関性を説明する「Mimotope-Hormesis」というまったく新しい仮説を提唱した⁷。

最後に「正常な老化」におけるMortalinの役割を解明した⁸。化学的シャペロンであるグリセロールの細胞老化にもたらす影響を調べたところ、グリセロールは細胞の酸化ストレスや熱ストレスへの抵抗性を上げる作用があることが分かった。また、Mortalinとプロテアソームの発現上昇も見られた。線虫*C. elegans* においては老化に伴い蓄積する自家蛍光物質の減少がみられ、寿命が延長されたことが示された⁹⁻¹⁰。

REFERENCES

1. CC Deocaris et al. 2006. Mortalin—a driver at the crossroads of ageing, immortalization and stress pathways. In: *Molecular Biology of Stress Response*. Cambridge University Press, UK
2. CC Deocaris et al. On the Brotherhood of the Mitochondrial Chaperones Mortalin/MtHsp70 and Hsp60. 2006. *Cell Stress and Chaperones*. 11 (2): 116-28.
3. CC Deocaris et al. 2006. Structural and functional differences between mouse mot-1 and mot-2 proteins that differ in two amino acids. *Annals N Y Acad Sci*.1067: 222-225.
4. CC Deocaris et al. 2006. A single amino acid change converts mortalin/mthsp70 from an agent of longevity into ageing (manuscript submitted, *Nature Struct Mol Biol*).
5. CC Deocaris et al. 2006. Low-dose MKT-077 induces senescence in tumors by targeting mortalin/GRP75 (manuscript submitted, *Int J Cancer*)
6. R Wadhwa et al. 2006. Upregulation of mortalin/mthsp70/Grp75 contributes to human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 118(12):2973-80.
7. CC Deocaris et al. 2005. Mimotope-hormesis and mortalin/grp75/mthsp70: A new hypothesis on how infectious disease-associated epitope mimicry may explain low cancer burden in developing nations. *FEBS Letters*. 579(3):586-90.
8. R Wadhwa et al. 2004. Imminent approaches towards molecular interventions in ageing. *Mech Ageing Dev*. 126(4):481-90.
9. CC Deocaris et al. 2006. Gero-protection by Glycerol: Insights to its Mechanisms and Clinical Potentials. *Annals N Y Acad Sci*. 1067: 490-494.

10. CC Deocaris et al. 2006. Stimulation of biological chaperones and protein degradation by a non-toxic chemical chaperone, glycerol: its implications in stress and geronto-manipulation. (manuscript submitted, *Aging Cell*).