

がん抑制タンパク質 p53 の液滴形成現象の発見

— がん抑制機構の解明に期待 —

東北大学多元物質科学研究所の鎌形清人准教授、高橋聡教授、永次史教授、および産業技術総合研究所人工知能研究センターの亀田倫史主任研究員らの研究グループは、がん抑制タンパク質 p53 が液滴状の会合体を形成することを発見し、液滴状の会合体により機能を調整する仕組みを提案しました。

がん抑制タンパク質 p53 は、標的となる DNA に結合し、細胞周期の停止、損傷した DNA の修復、およびアポトーシス（プログラムされた細胞死）を引き起こし、細胞のがん化を抑制します。これまでに、p53 は、4 量体を形成し溶液中に分散した状態で機能しますが、不可逆的な凝集によって、その機能が失われることが知られていました。しかし、この分散状態や固体様の凝集体とは異なり、液体の性質を持つ会合体への p53 の関与は余り明らかにされていなかった。

研究グループは、まず、微分干渉顕微鏡や光の散乱計測を用いて、p53 が液滴状の会合体を形成するかを調べました。様々な pH や塩濃度などの溶液条件を変えて実験を行ったところ、中性及び弱酸性の条件において、p53 がミクロンサイズの球形の会合体を形成することが分かりました (Fig. 1a)。また、複数の会合体が接触した後に融合し 1 つの大きな会合体を形成したことから、この会合体は液体の性質を持つことが分かりました (Fig. 1b)。これは、p53 が、溶液中に溶けて分散した相と密に集合した相に分離する、液-液相分離現象と考えられます。

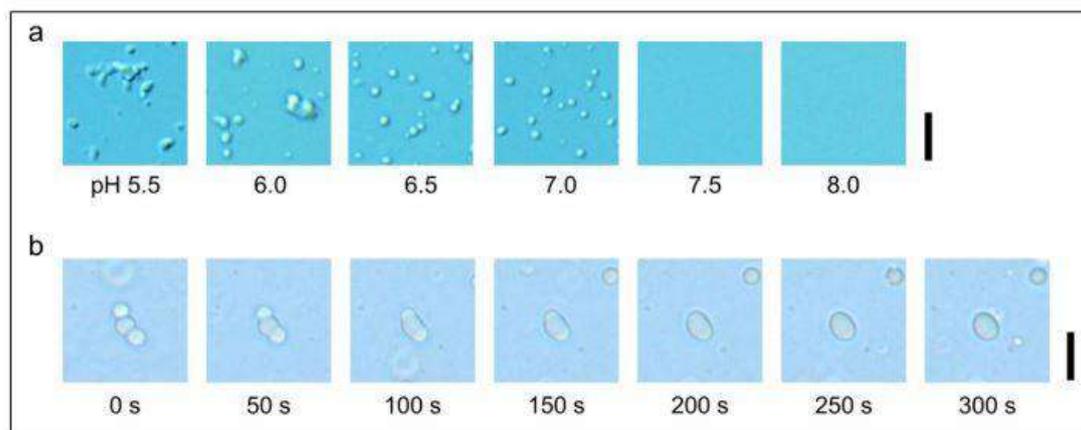


Fig.1 微分干渉顕微鏡を用いて、p53 の液滴状の会合体を観察した

次に、p53 の液滴状の会合体形成の仕組みを調べました。p53 の一部を欠損させた変異体の実験により、液滴形成には特定の立体構造を取らない天然変性領域が関与することが分かりました。p53 の N 末と C 末の天然変性領域は、それぞれ負と正の電荷を多く持つことから、静電的に結合すると考えられます (Fig.2a)。また、導入した 2 つの蛍光色素間の蛍光共鳴エネルギー移動注 4 の計測から、p53 は、溶液中を分散した状態からその立体構造を少し変えて、液滴状の会合体内で分子間ネットワークを作っていることが明らかとなりました (Fig. 2b)。

最後に、p53 の液滴状の会合体と機能制御の関係を調べました。液滴状の会合体を一旦経験させ分散条件に戻した p53 は、その機能を保持していることが分かりました。この性質は、不可逆的な凝集体とは異なっています。さらに、生体環境を模倣した混雑状況下では、p53 の液滴状の会合体の形成が促進されることが分かりました。一方、DNA や ATP など の生体分子の添加により、p53 の液滴形成が抑制されることが明らかとなりました。さらに、リン酸化を模倣した p53 の活性化変異体では、液滴形成が抑制されました。以上より、p53 の液滴状の会合体は、様々な生体分子や翻訳後修飾により制御されていることが明らかとなりました。

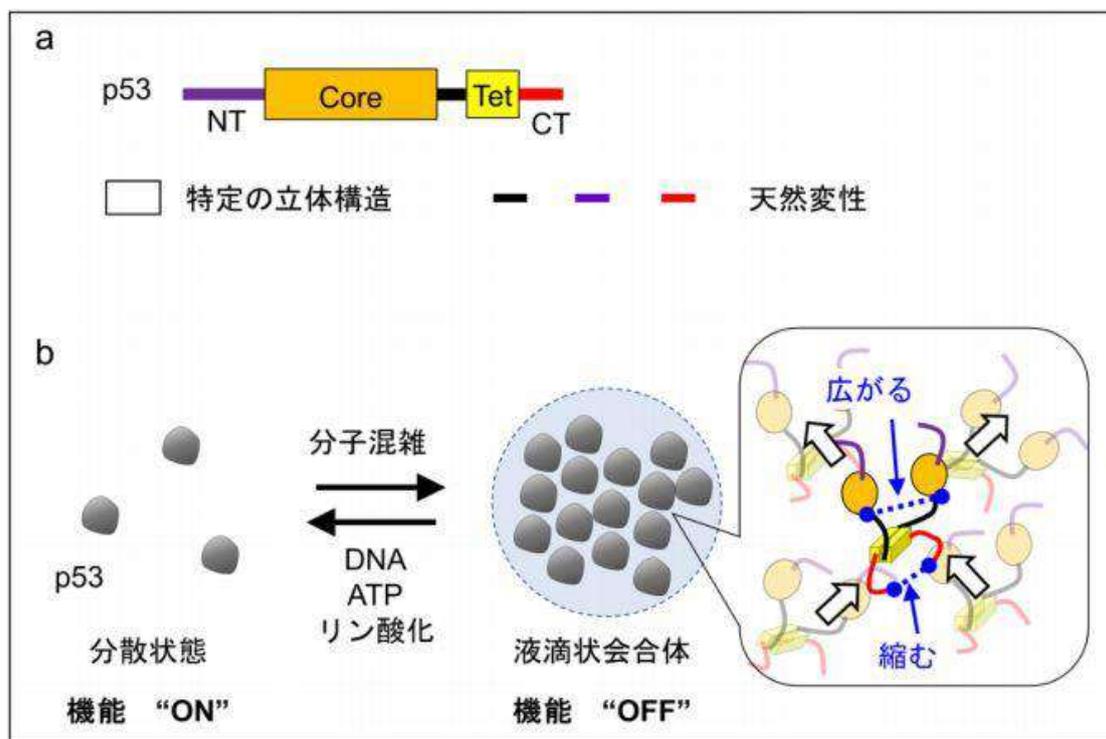


Fig.2 液滴状の会合体の形成と崩壊による p53 の機能のスイッチモデルを提案した

上記の結果を踏まえて、液滴状の会合体が関与する機能スイッチモデルを提案しました (Fig. 2b)。細胞にストレスがかかっていない通常の状態では、p53 は、液滴状の会合体を形成し、その機能を OFF にしています。細胞にストレスがかかり、p53 がリン酸化などで活性化されると、溶液中に分散し、その機能が ON になります。今後、実際の細胞内での液滴状の会合体形成を検証することで、p53 のがん抑制の仕組みが分子レベルで解明されることを期待しています。

論文情報

タイトル Liquid-like droplet formation by tumor suppressor p53 induced by multivalent electrostatic interactions between two disordered domains

雑誌 : Scientific Reports

DOI: 10.1038/s41598-020-57521-w

日文发布全文 <https://www.tohoku.ac.jp/japanese/2020/01/press20200120-01-p53.html>

文: JST 客观日本编辑部编译