

〈10〉 概日リズムと乳癌発症の関心の分子機構

東京医科歯科大学難治疾患研究所 MTT プログラム(発生再生生物学分野)

平山 順

概日リズムはホルモン分泌等の生理現象の周期を外環境に適応させ維持する機構である。このリズムは全身の個々の細胞に存在する約 24 時間の周期性をもつ転写/翻訳に依存したフィードバックループ (分子時計) により制御されている。この分子時計において、CLOCK と BMAL1 は二量体を形成し転写活性化因子として機能する。

疫学的な解析や概日リズムの異常を示す変異マウスの生理学・解剖学的解析により概日リズムと発癌の関連は現象として多く報告されている。近年、BMAL1 や CLOCK 等の分子時計制御因子の変異マウスがリンパ腫や早老症を発症することが報告され、一部その病態メカニズムに分子時計が関与していることが強く示唆されている。本研究は、分子時計に注目して概日リズムと発癌の関連の一端を分子レベルで解明することを目的に行った。

質量分析法を用いたスクリーニングにより、BMAL1 : CLOCK 二量体に新規に結合する因子 DAXX を同定した。DAXX は細胞死を誘導する細胞膜局在性の受容体 FAS と結合する蛋白質であり、FAS のリガンドや紫外線の刺激に応答し、細胞周期、分化、及び細胞死誘導に関わることが知られている。特に、DAXX の機能異常と乳癌の関連が報告されている。まず、本研究は DAXX が BMAL1 と時間依存的に結合することを見出した。この時間依存的結合の分子メカニズムとして、「ヒストンアセチル化酵素 CBP による BMAL1 アセチル化による BMAL1 と DAXX の結合能の亢進」を明らかにした。さらに、DAXX : BMAL1 : CLOCK 複合体の形成が BMAL1 : CLOCK 二量体の転写能を亢進することを見出した。「その機能異常が乳癌と関連する DAXX が分子時計を制御する」という本研究の知見は、概日リズムと乳癌をはじめとする癌の相互関連の分子機構の一端の解明に貢献することが期待される。

参考文献

1. Hirayama Jun et. al. Common light signaling pathways controlling DNA repair and circadian clock entrainment in zebrafish. *Cell Cycle*, 8: 2794-2801, 2009.
2. Tamaru T, Hirayama J, et al. CK2 α phosphorylates BMAL1 to regulate the mammalian clock. *Nat Struct Mol Biol*, 16: 446-448, 2009.
3. Uchida Y, Hirayama J, Nishina H. A common origin: signaling similarities in the regulation of the circadian clock and DNA damage responses. *Biol. Pharm. Bull.*, 2010. 印刷中.
4. 平山順 等. 概日リズムによる生理機能の制御機構. *自律神経*. 2010. 印刷中.