Twinkle 東京女子医科大学学術リポジトリ
Tokyo Women's Medical University - Information & Knowledge Database
https://twinkle.repo.nii.ac.jp

p53 protein regulates Hsp90 ATPase Activity and Thereby Wnt Signaling by Modulating Aha1 Expression

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2016-01-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岡山, 幸代 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/31341

主論文の要約

p53 protein regulates Hsp90 ATPase Activity and Thereby Wnt Signaling by Modulating Aha1 Expression

(Wnt 経路の活性化における p53 の関与 - Aha1 発現変化による Hsp90 ATPase の制御 -)

東京女子医科大学　消化器外科学教室
（主任：山本雅一教授）
東京女子医科大学東医療センター　外科
（指導：成高義彦教授）

岡山　幸代

The Journal of Biological Chemistry 289(10) 6513-25. 2014 に掲載

【背景】Wnt 経路の活性化は大腸癌の発癌に大きく関わっている。また、多くの大腸癌で癌抑制遺伝子 p53 の mutation と Wnt 標的遺伝子の発現増加が観察されているが、野生型 p53 が microRNA を誘導することで Wnt 経路を阻害することが報告されている。

【目的】p53 が Wnt 経路を制御している別のメカニズムを解明する。

【方法】p53 ステータスの異なる大腸癌細胞 4 種類を用いて検討した。p53 のステータスの変化は siRNA(一過性の遺伝子ノックダウン)、EB-1（$ZnCl_2$ で p53 が発現する大腸癌細胞）、CP31398（p53 の安定化作用を持つ化学物質）を用いた。Aha1(Activator of Hsp90ATPase)、Hsp90(Heat shock protein 90)、HSF-1(Heat shock factor-1)の抑制は siRNA または阻害薬を用いた。標的分子の解析は qPCR, Western Blot, luciferase assay、ChIP assay 等を行った。

【結果】p53 を欠失させるとβ-catenin/TCF/LEF 転写活性が増加し、それに伴って Wnt 標的遺伝子（Axin-2, c-Myc, Naked-1）の発現は増強した。一方で、Hsp90ATPase 活性が有意に上昇しており、リン酸化 Akt が増加、GSK3β をリン酸化した。また p53 欠失で Hsp90 の活性に重要なシャペロン補助蛋白 Aha1 発現が増加し、同時に Hsp90 活性が増加した。p53 による Aha1 発現制御には転写因子 HSF-1 が関与し、p53 発現で HSF-1 の Aha1 promoter の活性を阻害した。さらに、HSF-1 欠失により Aha1 発現、Hsp90 活性は低下し、Wnt 標的遺伝子の発現も低下した。すなわち、p53 は Aha1 発現を変化させることで Hsp90 ATPase 活性を制御し、Wnt 標的遺伝子の発現増加を調節した。

【結語】本研究で p53 による Wnt 経路の活性化に関する新しいメカニズムを見出した。今後大腸癌に対する予防や新たな治療の標的となることが期待される。