

最新のトピックス

TOPICS

PHACTR ファミリーと冠動脈疾患, ヒルシュスプルング病,
パーキンソン病, がんと DNA メチル化診断

信州大学医学部保健学科検査技術学専攻生体情報検査学講座

相良 淳二

I はじめに

筆者はASCとSCAPININを世界で最初に発見するという幸運にありつくことができた。信州大学とSCAPININの初期研究にかかわった樋口 司先生(小児科)に感謝しなければならない¹⁾。現在, SCAPININはPHACTR3と呼ばれ PHACTR ファミリーに分類されている。ASC は自然免疫と炎症性疾患の世界でメジャーな分子に成長し, 私の手の届かないところに行ってしまったが, PHACTR の研究はあまり進んでおらず, 今でも私の手の届くところに居てくれるありがたい存在である。別の見方をすると研究者も少なく目立たない。しかし事態は急展開の兆しを見せている。大規模な genome-wide association study(GWAS)により疾患関連遺伝子の発見が相次いでいるが, このファミリーの一員である PHACTR1の変異は冠動脈疾患と強い相関性があることが報告されたのである²⁾。さらに, がん抑制遺伝子ではないかとする報告もなされ³⁾, 今まさにメジャー昇格を果たそうとしている。

II PHACTR と構造と機能

2003年, プロテインホスファターゼ 1 (PP1)を阻害する核構造タンパク質として SCAPININ (scaffold-associated PP1-inhibiting protein) を同定した¹⁾。その翌年, 神経のシグナル伝達でノーベル賞を受賞した Greengard博士のグループからPP1およびアクチンと結合するファミリーとして PHACTR (phosphatase and actin regulator) という別の名前で報告された。線虫やハエからヒトまで存在し, ヒトには4種類存在する(図1)。構造的によく保存されたドメインを共有する。PHACTR は脳に多いことから神経ネットワーク形成やスパイン形成など記憶との関連を予想されているが, この方面の研究は進んでいない。臨床検査部・佐野健司博士との共同研究によると, 中枢神経および腸の神経叢で発現することが確認できている(未発表データ)。しかしまた, 肺や腸など上皮組織でも発現がみられ, もう少し幅広い生理作用と関係するようである。筆者は, 細胞運動や形態形成に関係することを示したが, その後, それを支持する報告が数多くなされた⁴⁾。PHACTR がアクチン結合タンパク質で

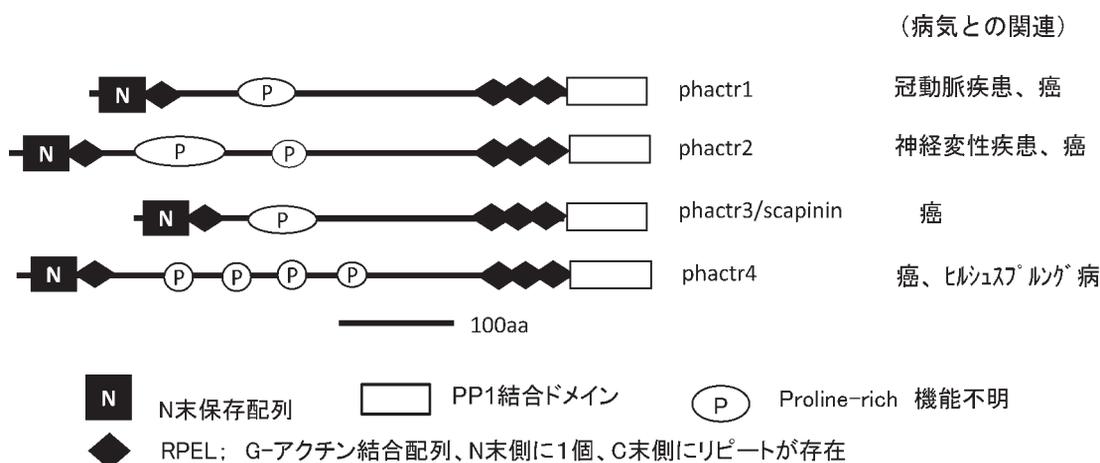


図1 ヒトの PHACTR ファミリータンパク質の1次構造

あることを考えると細胞運動や神経線維の伸長反応、スパイン形成への関与が当然考えられる。しかし、それ以外にも生理作用がありそうである。その根拠は PHACTR が細胞質以外に核にも存在するからである¹⁾。PHACTR4はがん抑制遺伝子ではないかとする報告が登場したことも単純に細胞運動調節に関係するだけではないと考える所以である³⁾。核内では増殖停止や遺伝情報の維持などが抑制的な生理作用と関係する可能性があるが、この点に関しては今後の研究を待たなければならない。

III PHACTR と疾患

PHACTR1と冠動脈疾患との関連は欧米人を対象とした GWAS から得られたものであるが、その後も同様な結果が報告されており、民族を超えて心筋梗塞のリスク因子ではないかと言われている²⁾。では日本人ではどうかとなると不明である。PHACTR1の生理機能が不明である現在、どのようなメカニズムで病気が発症するは分かっていない。この点に関しては欧米の研究者が新たな冠動脈疾患発症のメカニズムの発見をめざして凌ぎを削っているに違いない。

その他のファミリーもいろいろな疾患と関係するようだ。PHACTR2については肺癌やパーキンソン病、多発性硬化症などがんや神経変性疾患との関連が指摘されている。真偽のほどはわからないが、肺の上皮細胞および脳の視床、中脳、延髄の神経細胞には発現がみられるので（未発表データ、臨床検査部・佐野健司博士との共同研究）、十分、可能性はあると考えている。

Phactr3の場合、いろいろな癌でDNAメチル化のターゲットになっているようである。がん抑制遺伝子のメチル化によるサイレンシングは発癌の原因の一つであることが確立されつつあるが、PHACTR3遺伝子のメチル化ががん化とどのような形で関係するかは今後の研究課題だろう。それよりもがん診断マーカーへの応用が有望視とされている。単独では不十分であるが複数のメチル化ターゲット遺伝子の検査を組み合わせたり、従来の検査を組み合わせることによりがん発見に寄与できるのではないかと考えている。また、治療効果のものモニタリングにも有用であろう。

PHACTR4ががん抑制作用を有することは先に述べたが、PHACTR4に変異を持つマウスは腸の神経叢の未発達を原因とするヒルシュスプルング病とまったく同じ症状を示すことが報告された⁵⁾。ヒトでも PHACTR が直接関与するかどうかは不明であるが、病気の解明には重要な研究材料であろう。

IV おわりに

PHACTR は類似する既知のタンパク質がなかったことやノックマウスが胎内致死であったことなどから、筆者の発見から10年がたっても研究は亀の歩み程度である。幸いなことに、筆者の研究室で幾つかの重要な知見が得られたところである。海外では少しずつ注目を集めているが国内では全く知られていない。3年後には国内でも注目を集める存在になるのではないかと期待している。発見の地である信州でこのような発信の機会を与えていただけて感謝である。

文 献

- 1) Sagara J, Higuchi T, Hattori Y, Moriya M, Sarvotham H, Shima H, Shirato H, Kikuchi K, Taniguchi S : Scapinin, a putative protein phosphatase-1 regulatory subunit associated with the nuclear nonchromatin structure. *J Biol Chem* 278 : 45611-45619, 2003
- 2) Myocardial Infarction Genetics Consortium : Genome-wide association of early-onset myocardial infarction with single nucleotide polymorphisms and copy number variants. *Nat Genet* 41 : 334-341, 2009
- 3) Solimini NL, Liang AC, Xu C, Pavlova NN, Xu Q, Davoli T, Li MZ, Wong KK, Elledge SJ : STOP gene Phactr4 is a tumor suppressor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110 : E407-414, 2013
- 4) Sagara J, Arata T, Taniguchi S : Scapinin, the protein phosphatase 1 binding protein, enhances cell spreading and motility by interacting with the actin cytoskeleton. *PLoS One* 4 : e4247, 2009
- 5) Zhang Y, Kim TH, Niswander L : Phactr4 regulates directional migration of enteric neural crest through PP1, integrin signaling, and cofilin activity. *Genes Dev* 26 : 69-81, 2012