

【Title】

[3P-0570]The p53 target gene p53PAD5 confers stress resistance to intestinal epithelial cells

【Author and Affiliations】

○ Tatsuki Yamamoto^{1,2} Kiyono Aoki¹ Hiroshi Takano³ Ayaka Yamamoto⁴ Shotaro Yamano¹ Masanobu Ohshima⁵ Ryoji Yao³ Toshio Watanabe⁴ Tomoaki Tanaka² Rieko Ohki¹ (1. Lab. of Fundamental Oncology, Natl. Cancer Ctr. Res. Inst. 2. Dept. Mol. Diag., Chiba Univ. Sch. Med. 3. Dept. Cell Biol., Cancer Inst., JFCR 4. Grad. Sch. of Humanities & Sci., Nara Women's Univ 5. Div. Genet., Cancer Res. Inst., Kanazawa Univ)

【Abstract】

がん抑制遺伝子*p53*は転写活性化因子をコードする。*p53*は様々なストレスに応じて*p53*標的遺伝子を転写誘導し、生体の恒常性を保つことで、がんを抑制している。我々は、*p53*標的遺伝子として*p53PAD5*を同定し、*p53PAD5*が細胞にストレス抵抗性を付与することを明らかにした。本研究では、*p53PAD5*欠損マウスを用いて個体レベルの*p53PAD5*機能解析を進めた。*p53PAD5*は放射線照射時に*p53*によって強く転写誘導されるため、放射線適応応答と呼ばれる現象に着目した。放射線適応応答とはあらかじめ低線量の放射線を照射すると、その後の高線量の放射線に抵抗性が生まれるというものである。この現象には*p53*が必要であるが、どの*p53*標的遺伝子がこの現象に関わるかは明らかになっていない。*p53PAD5*は細胞にストレス抵抗性を付与するため、*p53PAD5*が放射線適応応答に関与している可能性が考えられた。2段階の放射線をマウスに照射したところ、野生型マウスと比較して*p53PAD5*欠損マウスでは個体死が顕著に増加することが示された。次に、放射線感受性の高い臓器の放射線障害の程度を解析したところ、腸の障害が*p53PAD5*欠損マウスで顕著に増強すること、Ki67陽性のクリプト細胞数が減少することが示された。クリプトのKi67陽性細胞は腸管の再生に必要であるため、*p53PAD5*の有無によって放射線照射後の腸管の再生に差が生じる可能性が考えられた。さらに、腸管クリプトを分離し、腸管のオルガノイド培養を行ったところ、*p53PAD5*欠損マウスではオルガノイド形成効率が顕著に減少した。以上のことから、腸管上皮細胞では*p53PAD5*欠損によって放射線照射やクリプト培養などのストレスに対する抵抗性が減弱することが示された。*p53PAD5*は個体レベルでも、ストレス抵抗性の獲得に重要な役割を果たしていると考えられ、現在はクリプトのどの細胞種において*p53PAD5*の有無でストレス抵抗性に差が生じるのか、詳細に解析を進めている。

tayamamo@ncc.go.jp