

## **YIA-2**

### BRPK/PINK1 の mTORC2 活性化を介したがん進展への寄与

村田 等、阪口 政清、片岡 健、許 南浩

(岡山大学大学院 医歯薬学総合研究科 細胞生物学分野)

我々が高転移がん細胞株と低転移がん細胞株との遺伝子発現の差を利用して単離した遺伝子 BRPK/PINK1 は、その後の研究によってパーキンソン病原因遺伝子の1つであることが明らかとなり、大きな注目を集めている。BRPK/PINK1 はミトコンドリア移行シグナルをもったセリン・スレオニンリン酸化酵素で、ミトコンドリア内シャペロンタンパク質を基質とすることも明らかになった。我々は BRPK/PINK1 がどのようにしてがんの悪性化に寄与しているのかを探求する過程で、全く新しく mammalian target of rapamycin complex 2 (mTORC2) と結合し活性化することを見出した。mTORC2 はがんの進展に深く関与していることが知られており、細胞の生存に必須の分子である Akt や細胞運動の増進につながる Rac1 の活性化をもたらす。実際、BRPK/PINK1 を強制発現すると、酸化ストレス等の様々なストレス刺激によるアポトーシス誘導に抵抗性になると同時に培養内浸潤能が亢進し、それは Akt のリン酸化、Rac1 の活性化を伴っていた。逆に、Akt の阻害剤によって BRPK/PINK1 によるがん細胞のストレス耐性能は解除された。また mTORC2 の阻害剤や siRNA による発現抑制によって、BRPK/PINK1 の過剰発現によって誘導される針状仮足様の突起の出現や Akt の活性化が抑制された。以上から、我々は BRPK/PINK1 は mTORC2 の活性化を通じてがん細胞の悪性化に寄与していると結論した。本研究は、神経変性疾患とがんをつなぐという意味で大きな意義を有すると考える。