

生命を科学する 明日の医療を切り拓く

2017 Vol.35 No.14

実験医学

9

Experimental Medicine

特集

知られざるp53の肖像

がん抑制／促進の二面性から
アイソフォームの機能、標的遺伝子の選択機構まで

企画／大木理恵子

- 概論—古くても、まだまだ新しい、最も有名ながん抑制遺伝子p53
▶ 大木理恵子
- 標的遺伝子の網羅的探索から見えてきたp53の新機能 ▶ 谷川千津
- p53下流の新たな細胞保護・がん化促進経路 ▶ 川瀬竜也、大木理恵子
- 急性・慢性に活性化したp53の機能 ▶ 成田匡志
- 細胞老化の誘導・維持におけるp53の機能 ▶ 城村由和、中西 真
- p53 mRNAおよびp53アイソフォームの新たな機能
▶ 田村 直紀、Marco M Candeias
- 世界最前線レポート—The 17th International p53 Workshop
▶ 板鼻康至
- フォーラム 臨床応用されるp53研究—現状と今後の課題
▶ 島田英昭／藤原俊義／河原康一、古川龍彦／滝川雅大、大木理恵子

連載

創薬に懸ける
～日本発シーズ、咲くや？咲かざるや？

▶ 連載企画／松島綱治

Trend Review

科学に牙をむく米Trump政権

▶ 榎木英介

Update Review

量子生命科学の展望

▶ 田中成典

羊土社

p53 mRNA および p53 アイソフォームの新たな機能

田村直紀, Marco M Candeias

p53 は、細胞の多能性、分化、分裂、細胞周期や細胞死、細胞ストレス、感染、疾患への応答などを制御し、生物における生殖、代謝、再生、加齢、寿命などのメカニズムを調節する。これらの生理機能において、full-length p53（全長 p53, FLp53）だけではなく、p53 mRNA や p53 アイソフォームの働きが不可欠であることが、近年解明されてきた。本稿では、p53 mRNA および p53 アイソフォームの新たな機能に関する研究を概説し、おのこの p53 アイソフォームに特異的な機能の解析手法やデータ解釈、今後の展望等について述べる。

キーワード p53, p53 mRNA, p53 アイソフォーム, がん, Mdm2

はじめに

p53 は細胞の周囲環境からのさまざまなシグナルを受けて、自身の構造やドメインを制御し、細胞にとって最適な決断をくだす、いわば細胞の運命決定における統率者 governor である。これらのシグナルはおのこの異なる細胞内経路をターゲットとして細胞に多様な影響を及ぼしており、おのこのシグナルに対して正確に反応し、活性化するために、p53 は多様な経路による制御を受けている。したがって、p53 を制御する 1 つの経路が、例えば細胞ストレスや遺伝子変異によって損傷し活性化されなくとも、その他の経路を通して p53 は活性化され、多様な生理機能を細胞や生物個体にもたらしている。そしてこのような制御は、p53 mRNA がある特徴的な RNA 構造をもつことで、p53 の翻訳の調節レベルでも起きていることが解明されている (1)。さらにシグナルごとに異なる p53 mRNA や p53 アイソフォームが活性化しており、的確な細胞運命を決定するメカニズムにおいて重要な役割を果た

していることが示されつつある (それぞれ 2, 3)。

1 翻訳過程における p53 mRNA の新たな機能

細胞ストレス下や栄養欠乏状態において細胞は、細胞内における不必要なエネルギーの消費や、異常な細胞内産物を防ぐべく、翻訳機構をシャットダウンする¹⁾。そのような状況下においても、p53 mRNA はその内部に IRES (internal ribosome entry sites) という RNA 構造をもつため、古典的翻訳開始機構 (canonical translation initiation apparatus) を用いずに、翻訳を受けることが可能である (図 1)²⁾。IRES とはキャップ構造や、キャップ結合複合体 eIF4F を必要とせずに、翻訳開始複合体 (translation initiation complex) のリボソーム 40S サブユニットが mRNA へ結合し、翻訳を開始することを可能にする RNA 構造のことであり、現在までに p53 mRNA においては 2 つの IRES が報告されている。1 つは 5'-非翻訳領域 (5'UTR)、もう 1

New functions of p53 mRNA and protein isoforms

Naoki Tamura¹⁾/Marco M Candeias¹⁾²⁾: Molecular and RNA Cancer Unit (MaRCU)/Graduate School of Medicine, Kyoto University¹⁾/Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Lisboa, Portugal²⁾ (京都大学大学院医学研究科¹⁾/ポルトガル国立ジョージ・リカルド博士衛生研究所²⁾)

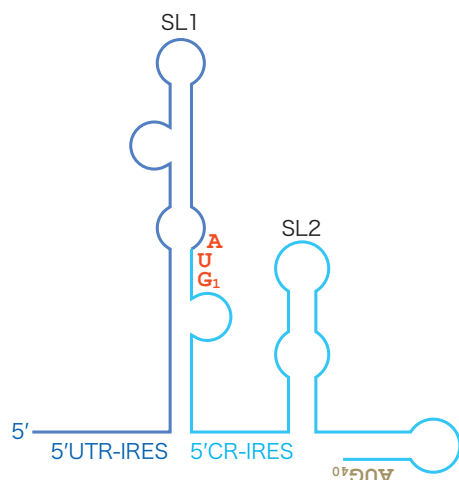


図1 p53 mRNAの5'領域のIRESの構造

p53 mRNAは2つのIRESを5'領域にもつ。5'UTR（非翻訳領域）のIRES（青色）はFLp53の翻訳を主に調節し、5'CR（翻訳領域）のIRES（水色）は細胞ストレスによるΔ40p53の翻訳を調節する。FLp53の開始コドン（AUG₁）とΔ40p53の開始コドン（AUG₄₀）を示す。SL1：ステムループ1，SL2：ステムループ2。

つは翻訳領域（coding region：CR）の5'側の1番目から117番目の塩基内に位置しており、後者（5'CR-IRES）はΔ40p53（FLp53N末端側の39アミノ酸が短縮したp53アイソフォーム）の開始コドンの上流に位置する^{3)~5)}。その位置から推測されるように、5'UTR-IRESは主にFLp53の翻訳を調節し、5'CR-IRESはΔ40p53の翻訳を調節している。

これらのIRESの立体構造は、これまで3つの研究室がそれぞれ異なったアッセイを用いて解析しており^{6)~8)}、その研究結果には細かな違いがみられるものの、おおまかな構造—2つのステムループ（stem-loop）構造を含む点は共通している。大きいstem loop（SL1）は5'UTR、FLp53の開始コドン（AUG₁）と翻訳領域とからなり、より下流に位置する小さいstem loop（SL2）は2つの開始コドンの間に形成される。SL2とΔ40p53の開始コドン（AUG₄₀）にはさまれた領域は5'UTRのフォールディングに関与している。

これまでの研究により、*in vitro*においては、AUG₁は主にcap-dependent（キャップ依存的）に翻訳され、一方AUG₄₀はcap-independent（キャップ非依存的）に翻訳されることが報告されている。また細胞内において、FLp53はcap-dependent/independentの両者にて翻訳され（後者の例として、DNAダメージによるp53発現亢進など）、Δ40p53は主にcap-independentに翻訳されていることが示されている。この2つのp53-IRESの機能は、FLp53およびΔ40p53の

活性化において非常に重要であり、細胞がさまざまなシグナルに応じて正確に細胞応答を出す調整を助けている⁹⁾¹⁰⁾。

2 タンパク質制御におけるp53 mRNAの新たな機能

p53 mRNAはmulti-functionalである。p53の5'翻訳領域は、ヒトからゼブラフィッシュまで多様な生物種で保存されており¹¹⁾（その共通の祖先は4億年以上前の海洋生物であるといわれている）、p53 mRNAが太古より多様な働きをもっていたことを示唆している。p53 mRNAの働きはMdm2と密接に関係しており、ゼブラフィッシュなどのp53遺伝子をもつ生物はほとんど、Mdm2遺伝子をもっている¹²⁾。Mdm2はRINGフィンガードメインをもつE3ユビキチンリガーゼであり、p53をポリユビキチン化することで、p53を26Sプロテアソームによる分解へと導く¹⁷⁾¹⁸⁾。一方でMdm2はp53の標的遺伝子でもあることが知られており、p53は自身を抑制的に制御するMdm2の発現を促進しながら¹⁹⁾²⁰⁾、なぜ活性状態を保てるのかは解明されていないかった。

しかし最近の研究から、p53遺伝子座から転写されるあるRNA転写産物がp53 mRNA²¹⁾を安定化させる働きをもつことや、p53 mRNAがMdm2に直接結合しその働きを阻害することで、p53の活性化を促進す

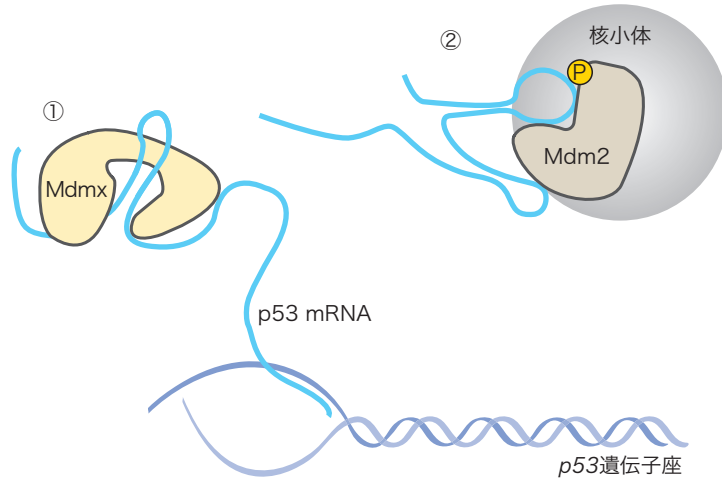


図2 p53 mRNAとMdm2の相互作用メカニズム

p53 mRNAは核内で転写されると同時に、Mdm2と類似した構造をもつMdmXに最初に結合する (①)。この結合はp53 mRNAが特異的な二次構造をとり、Mdm2へと結合するために不可欠である。Mdm2は、MdmXと結合したp53 mRNAによって不活化されると考えられる (②)。しかしこのMdm2の不活化は、DNAダメージにより活性化されたATMキナーゼによってMdm2の395番目のセリン (Ser395) がリン酸化されないと起こらない (②)。Mdm2Ser395リン酸化 (P) によってp53 mRNAはMdm2に結合、阻害し、核小体内へと移行させ、Mdm2はp53タンパク質をポリユビキチン化することができず、プロテアソームによるp53の分解が起こらなくなる。また、Mdm2がp53 mRNAに結合することで、p53の翻訳が促進されることも報告されている。

る機能をもつことが判明した (図2)^{22) 23)}。p53 mRNAは核内で転写されると同時に、Mdm2と類似した構造をもつMdmXに最初に結合し⁸⁾、特異的な二次構造をとることで、Mdm2への結合が可能になる。したがって、Mdm2はMdmXと結合したp53 mRNAによって不活化されると考えられる。しかしこのMdm2の不活化は、DNAダメージにより活性化されたATMキナーゼによってMdm2の395番目のセリン (Ser395) がリン酸化されないと起こらない²⁴⁾。Mdm2Ser395リン酸化によってp53 mRNAはMdm2に結合、阻害し、核小体内へと移行させ、Mdm2はp53タンパク質をポリユビキチン化することができず、プロテアソームによるp53の分解が起こらなくなる、というメカニズムが解明されたのである。

Mdm2は核小体への移行を可能にするペプチド配列 nucleolar detention sequence (NoDS) をもっており、その他の regulatory RNA (調節RNA) によっても核小体内に移行することが知られているが²⁵⁾、これらの regulatory RNA と p53 mRNA とが協調することでMdm2の不活化に関与しているのかはわかってい

ない。また、興味深いことにMdm2がp53 mRNAに結合することで、p53の翻訳が促進されることが報告されており²²⁾、p53 mRNAとMdm2との相互作用がより複雑で緻密なものであることが判明しつつある。

3 p53 アイソフォームの新たな機能

p53はがん細胞で最も頻繁に変異をきたしている遺伝子である。しかし、p53遺伝子の変異状態は、その細胞/組織の、腫瘍形成性、悪性度、再発率などとあまり相関せず、これは、p53遺伝子変異が多様な生理機能をもつp53アイソフォームの活性や発現量にも影響を及ぼすからであると考えられる²⁶⁾。p53アイソフォームの、正常細胞および腫瘍細胞での働きや制御メカニズムを理解することは、腫瘍組織においてより臨床的な指標と相関するバイオマーカーの発見につながる可能性がある。

当初、p53というたった1種類のタンパク質が、細胞がおかれている環境を精密に感知し、それに応じて、細胞障害を防ぎ、細胞再生や発生を制御し、寿命に影

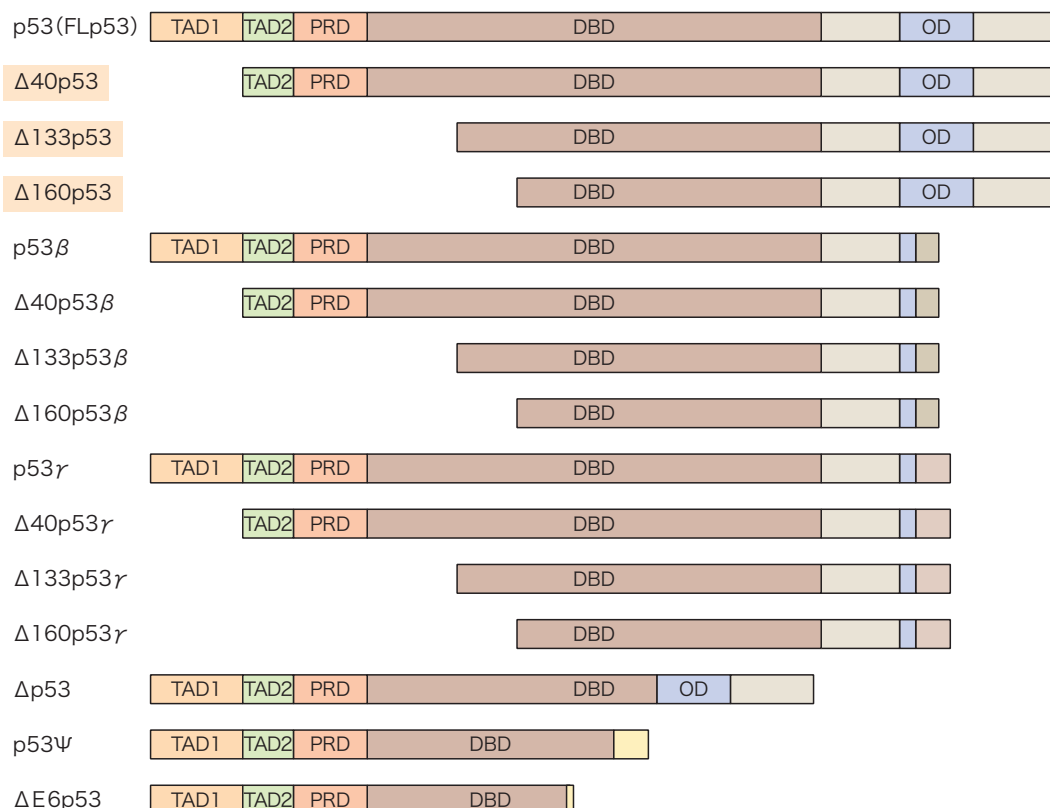


図3 ヒトのp53アイソフォームと各ドメインのイラストレーション

TAD1: trans-activation domain 1 (トランス活性化ドメイン1), TAD2: trans-activation domain 2 (トランス活性化ドメイン2), PRD: proline-rich domain (プロリンリッチドメイン), DBD: DNA-binding domain (DNA結合ドメイン), OD: oligomerization domain (多量体形成ドメイン).

響を及ぼすことなどの多彩な生理作用をいかに発揮できるのか不可解であった。しかしヒトにおいて最初のp53のアイソフォームが発見され、FLp53が単独で100種類を超える標的遺伝子をtrans-activate (トランス活性化) しているわけではないことが判明し^{13)~16)}、そして少なくともいくつかのp53アイソフォームがFLp53と相互作用し、特異的な標的遺伝子群をtrans-activateすることが報告された。その後p53 mRNAにおいて2つのIRESが発見され、一定の条件下で細胞がいくつかのp53アイソフォームの発現を亢進していることが示され^{3)~5)}、以後その発現調節のメカニズムが徐々に明らかになっていく。

近年の研究により、p53アイソフォームの多彩な機能が明らかになり、FLp53の機能はp53遺伝子をもつ

生理機能のほんの一部でしかないことが明らかになった。p53アイソフォームは、多くの細胞や生物種、疾患の病態生理において多様な役割をもつことが示されており、以下にあげるような一細胞周期、細胞運動、細胞死、細胞老化、管組織形成 (tubulogenesis)、三次元組織構造 (3D structure formation)、DNA修復、糖代謝、ミトコンドリア機能、エピジェネティクス、幹細胞誘導、多能性、細胞分化、器官形成、寿命、加齢、早老死、神経変性、認知機能低下、シナプス変性、炎症、免疫反応、腫瘍、組織障害、アルツハイマー病、ALS (筋萎縮性側索硬化症)、糖尿病、細菌感染、ウイルス感染—などが関連している。

ヒト細胞、マウス、スナネズミ、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ、バナメイエビなどを用いた研究に

よって、いくつかの p53 アイソフォームは多くの生物種で非常によく保存されていることが現在知られている。そしてより重要なことに、p53 アイソフォームの分子機能もこれらの種で保存されており、p53 アイソフォームが FLp53 とともに太古から進化を遂げ、ともに細胞の運命決定において重要な役割を果たしてきたことを示唆している。実際に、キイロショウジョウバエ *Drosophila melanogaster* においては Dp53A というアイソフォームが最も豊富に細胞内に存在し、FLp53 (Dp53B) ではなく Dp53A が、電離放射線によって引き起こされるプロアポトーシス遺伝子の転写調節に最も寄与していると報告されている^{27) 28)}。

p53 アイソフォームの発現は細胞・組織の種類や発生段階、細胞の周囲環境に依存して変動しているために、その種類数を正確に把握するのは困難である (図 3)。ヒトにおいて p53 アイソフォームの発現は複数のプロモーター配列 (alternative promoter)、選択的スプライシング (alternative splice sites)、複数の開始コドン (alternative initiation codons) などを利用して制御されている。2つ目のプロモーター配列はイントロン 1 とエキソン 5 の間に存在し、より短い p53 mRNA を転写する¹⁵⁾。転写された 2 種類の p53 pre-mRNA は、ともに選択的スプライシング (alternative splicing) を受けることが知られており、イントロン 2²⁹⁾、5³⁰⁾、6³¹⁾、9^{15) 32)}、エキソン 7 と 9 の間¹⁶⁾でおきていることが報告されている。さらに、スプライシングを受けた p53 mRNA は複数の開始コドン—AUG₁、AUG₄₀^{13) 14)}、AUG₁₃₃¹⁵⁾、AUG₁₆₀³³⁾—からの翻訳開始が可能であり、このようにして多種の p53 アイソフォームの発現が繊細に調節されている。

本稿では 3 つの p53 アイソフォーム— Δ 40p53、 Δ 133p53、 Δ 160p53—を特に紹介する。それぞれ FLp53 の N 末側のアミノ酸が 39、132、159 個短縮したもので、特に Δ 40p53 と Δ 133p53 はこれまでにその機能に関して多くの報告がある。分子構造としては、 Δ 40p53 は 1 つ目のトランス活性化ドメイン (transactivation domain1 : TAD1) を欠き、 Δ 133p53 と Δ 160p53 は 2 つの TAD (TAD1, TAD2)、プロリンリッチドメイン (PRD)、DNA 結合ドメイン (DBD) の一部を欠いている。

AUG₄₀ の上流に IRES (5'CR-IRES) が位置することから、 Δ 40p53 は p53 mRNA の AUG₄₀ から、主に cap-independent に翻訳される。DNA ダメージ、電離放射線、ER ストレス、糖欠乏状態、がん遺伝子による細胞老化 (oncogene-induced senescence : OIS)、アルツハイマー病の病態に関連しているとされる APP intracellular domain (AICD) 等は、5'CR-IRES を活性化し Δ 40p53 の発現を促進することが報告されている^{34) 35)}。 Δ 40p53 はイントロン 2 がスプライシングを受けないことでも発現が促進することが知られており、これはイントロン 2 がストップ・コドンを含むために、FLp53 の翻訳がそこで停止してしまい、その結果続けて AUG₄₀ からの Δ 40p53 の翻訳が開始されるためである³⁶⁾。

そのようにして発現した Δ 40p53 は FLp53 とともに四量体を形成し、細胞周期停止 (p21, 14-3-3 σ)¹⁰⁾、アポトーシス (Bax)^{13) 37)}、細胞老化 (p21)³⁸⁾、微小管形成 (Dyrk1A, GSK3 β , Cdk5, p35, p39)³⁹⁾、組織再生⁴⁰⁾、ミトコンドリア機能 (MARS2, カルニチン、アセチル coA, ATP, クレブス回路中間体)⁴¹⁾、加齢 (IGFBP-3)³⁸⁾ などのさまざまな生理機能に関連する遺伝子の転写を調節する。

Δ 133p53 と Δ 160p53 はそれぞれ、alternative promoter から転写されるより短い p53 mRNA の、最初の開始コドン (AUG₁₃₃) と 2 番目の開始コドン (AUG₁₆₀) から翻訳される。TAD をもつ FLp53 および p53 アイソフォーム (Δ 40p53, p53 β 等) はがん抑制的に働くが、TAD をもたない p53 アイソフォーム (Δ 133p53, Δ 160p53) は対照的に、がん遺伝子のような働きをもつ細胞増殖を促進し、アポトーシスを抑制させ^{15) 26)}、またより特徴的な機能として、乳房組織の三次元構造を破壊させ、より浸潤性の高い構造をとり、組織浸潤性を亢進させることが知られている^{26) 42) 43)}。加えて Δ 133p53 は血管新生⁴²⁾、幹細胞誘導、多能性⁴⁴⁾、二重鎖 DNA ダメージ修復⁴⁵⁾、細胞分裂に伴う細胞老化 (replicative senescence)⁴⁶⁾ などに関与し、また Δ 160p53 とともに、細菌感染への応答機構で機能することが示されている⁴⁷⁾。 Δ 133p53 は FLp53 とともに四量体を形成し、その転写活性化作用に影響を及ぼす (例えば、p21^{Cip1}, miR34a, PAI-1, IGFBP7 などの発現を抑制し、多能性幹細胞の誘導を

引き起こす⁴⁸⁾ことが知られており、またプロアポトーシス因子の1つであるsmall GTPaseタンパク質RhoBなどと直接結合し、相互作用することが報告されている⁴⁹⁾。

おわりに

本稿にて概説してきたように、多彩なp53アイソフォームの機能が近年報告され続けているが、その機能の多くがp53アイソフォームの間で共通しているようである。p53アイソフォームが多くの機能を共有する何かしらの理由が存在しているとも考えられるのだが、これらの研究結果を解釈する際には十分な注意が必要である。

例えば、多くの研究においてp53遺伝子ノックアウトにsiRNAやshRNAが用いられているが、本稿で見てきたように標的とするp53 mRNAからは複数のp53アイソフォームが翻訳されている。p53アイソフォームを過剰発現する際にも、そのDNA配列は複数の開始コドンを含んでいるため、複数のp53アイソフォームが発現している可能性がある。

実際に、ある研究グループによってある特定のp53アイソフォームしか研究対象としないために、以下のようなことが起きている—まず、Δ133p53の研究グループがΔ133p53に特異的な機能を発見したと報告する。しかし続けてΔ40p53の研究グループが同じ機能をΔ40p53がもつと報告し、さらにΔ160p53でも同様の機能が報告される。この結果の1つの解釈として、p53アイソフォームが共通した機能をもっている可能性はある。しかし、Δ40p53、Δ133p53のDNA配列にはAUG₁₀₀が含まれており、その過剰発現や遺伝子ノックアウトが、Δ160p53の発現にも影響を及ぼしうることを考えると、一見共通している機能はΔ160p53に特異的であり、その他の機能がΔ40p53やΔ133p53に特異的な機能である可能性も、十分に考えられる。

今までの研究結果を踏まえて、今後精緻にデザインされた研究をくり返すことにより、おのおのp53アイソフォームに真に特異的な機能と共通する機能が解析されるであろう。その知見をもとにp53のもつ多彩な生理機能のなかで特異的な機能をターゲットとした、

ヒトの老化や疾患に対する新たな治療や医療へとつながることを願って止まない。

謝辞

著者のMarco M Candeiasは、日本学術振興会科研費若手研究者(B) グラント番号16K21111と、グラントPTDC/BIM-ONC/4890/2014[Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT)]の支援を受けています。

文献

- 1) Spriggs KA, et al : Mol Cell, 40 : 228-237, 2010
- 2) Grover R, et al : Oncogene, 28 : 2766-2772, 2009
- 3) Candeias MM, et al : Oncogene, 25 : 6936-6947, 2006
- 4) Ray PS, et al : EMBO Rep, 7 : 404-410, 2006
- 5) Yang DQ, et al : Oncogene, 25 : 4613-4619, 2006
- 6) Grover R, et al : RNA Biol, 8 : 132-142, 2011
- 7) Błaszczyk L & Ciesiołka J : Biochemistry, 50 : 7080-7092, 2011
- 8) Malbert-Colas L, et al : Mol Cell, 54 : 500-511, 2014
- 9) Powell DJ, et al : Cell Cycle, 7 : 950-959, 2008
- 10) Bourougaa K, et al : Mol Cell, 38 : 78-88, 2010
- 11) Candeias MM : Biochimie, 93 : 1962-1965, 2011
- 12) Lane DP, et al : Cell Cycle, 9 : 540-547, 2010
- 13) Yin Y, et al : Nat Cell Biol, 4 : 462-467, 2002
- 14) Courtois S, et al : Oncogene, 21 : 6722-6728, 2002
- 15) Bourdon JC, et al : Genes Dev, 19 : 2122-2137, 2005
- 16) Rohaly G, et al : Cell, 122 : 21-32, 2005
- 17) Kubbutat MH, et al : Nature, 387 : 299-303, 1997
- 18) Haupt Y, et al : Nature, 387 : 296-299, 1997
- 19) Barak Y, et al : EMBO J, 12 : 461-468, 1993
- 20) Wu X, et al : Genes Dev, 7 : 1126-1132, 1993
- 21) Mahmoudi S, et al : Mol Cell, 33 : 462-471, 2009
- 22) Candeias MM, et al : Nat Cell Biol, 10 : 1098-1105, 2008
- 23) Naski N, et al : Cell Cycle, 8 : 31-34, 2009
- 24) Gajjar M, et al : Cancer Cell, 21 : 25-35, 2012
- 25) Audas TE, et al : Mol Cell, 45 : 147-157, 2012
- 26) Candeias MM, et al : EMBO Rep, 17 : 1542-1551, 2016
- 27) Dichtel-Danjoy ML, et al : Cell Death Differ, 20 : 108-116, 2013
- 28) Zhang B, et al : Cell Death Differ, 22 : 2058-2067, 2015
- 29) Matlashewski G, et al : Oncogene Res, 1 : 77-85, 1987
- 30) Pekova S, et al : Leuk Res, 32 : 395-400, 2008
- 31) Senturk S, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 111 : E3287-E3296, 2014
- 32) Flaman JM, et al : Oncogene, 12 : 813-818, 1996
- 33) Marcel V, et al : FEBS Lett, 584 : 4463-4468, 2010
- 34) Sharathchandra A, et al : Wiley Interdiscip Rev RNA, 5 : 131-139, 2014
- 35) Li M, et al : Neurobiol Aging, 36 : 2725-2736, 2015
- 36) Ghosh A, et al : Mol Cell Biol, 24 : 7987-7997, 2004
- 37) Ohki R, et al : Cancer Sci, 98 : 189-200, 2007
- 38) Maier B, et al : Genes Dev, 18 : 306-319, 2004
- 39) Pehar M, et al : Aging Cell, 13 : 449-456, 2014
- 40) Takahashi R, et al : Oncogene, 32 : 3165-3174, 2013
- 41) Lin SC, et al : Aging Cell, 12 : 863-872, 2013

- 42) Bernard H, et al : Oncogene, 32 : 2150-2160, 2013
- 43) Arsic N, et al : Stem Cell Reports, 4 : 531-540, 2015
- 44) Gong L, et al : Sci Rep, 6 : 37281, 2016
- 45) Gong L, et al : Cell Res, 25 : 351-369, 2015
- 46) Fujita K, et al : Nat Cell Biol, 11 : 1135-1142, 2009
- 47) Wei J, et al : Proc Natl Acad Sci U S A, 109 : E2543-E2550, 2012
- 48) Horikawa I, et al : Cell Death Differ, 24 : 1017-1028, 2017
- 49) Arsic N, et al : PLoS One, 12 : e0172125, 2017

Profile

筆頭著者プロフィール

田村直紀：2017年，京都大学医学部医学科卒業。学部生のときより分子細胞生物学に興味をもち，いくつかの研究室にて研究経験を積む。知人のつてによりMarco M Candeias先生と面識をもち，その研究内容の斬新さに感銘を受け，京都大学の研究室（Molecular and RNA Cancer Unit）の立ち上げに参画。現在，京都大学医学部付属病院にて初期研修を受けながら，学部生のときよりの研究プロジェクトを継続している。常に臨床経験と研究の相乗効果を意識している。

Profile

責任著者プロフィール

Marco M Candeias：2007年，David Laneの研究室の元メンバーであり， $\Delta 40p53$ アイソフォームの発見者であるRobin Fahraeusの指導の下でParis大学にて博士号を取得。博士課程にてp53 mRNAにおける $\Delta 40p53$ IRESを発見し，mRNA (p53 mRNA) がトランス作用型 (trans-acting) なnon-coding functionをもつ，調節RNAとしての動きをなすことをはじめて示した。パリのINSERMと京都大学にてポスドクとして研究を続け，世界に先駆けてRNAがタンパク質を核小体へと隔離し，不活化する動きをもつことを示した。その後'10年に京都大学にて松田道行研のグループリーダーとして仕事を続け，萩原正敏研にて短い期間ではあるが研究をし，現在でもコラボを続けている。'16年に京都大学医学研究科とリスボンのNational Health Institute Doutor Ricardo Jorgeにて自身の研究室を立ち上げる。昨年，p53に機能獲得型の変異体は存在せず，野生型のp53ショートアイソフォームにoncogenicな機能があることを強く証明する論文を発表した。今年，シンガポールにて開催されたInternational p53 Workshopに参加し，また12月に日本にて開催されるConBio2017にて大木理恵子先生とともにp53ワークショップを開く予定である。

Book Information

行動しながら考えよう 研究者の問題解決術

著／島岡 要

行動しながら考えれば，あなたの研究生生活を取り巻く「悩み」を解決できる。重苦しい悩みに頭をロックされた状態で漫然と実験をするのはもうやめよう。あなた自身を取り戻し，あなたが一番すべき仕事に集中しよう。

「人生の問題」にけりをつけて，
「科学の問題」に立ち向かおう！



- ◆ 定価（本体 2,400 円＋税）
- ◆ 四六判 239 頁
- ◆ ISBN978-4-7581-2078-4

発行 羊土社