

p53によるアポトーシスの制御

大塚, 隆生
佐賀大学医学部一般・消化器外科

<https://doi.org/10.15017/19211>

出版情報：福岡醫學雑誌. 95 (3), pp.57-64, 2004-03-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

総 説

p53 によるアポトーシスの制御

佐賀大学医学部 一般・消化器外科
大 塚 隆 生

1. はじめに

悪性腫瘍の約半数で変異がみられる p53 は、癌ウイルス SV40 が作る Large T 抗原と安定した複合体を形成する分子量 53 kD の蛋白質として 1979 年に発見された¹⁾²⁾。当初 p53 は癌細胞で過剰発現が観察されることから、癌遺伝子であると考えられていたが、1989~1990 年に p53 の過剰発現は変異型 p53 が蓄積した結果であり、p53 の真の機能は癌化抑制であることが明らかとなった³⁾⁴⁾。その後 p53 が転写因子であり、p53 に転写・誘導される標的遺伝子を介して細胞増殖抑制、細胞周期停止、アポトーシス、DNA 修復機能等の癌抑制機能を発揮することが報告された^{5)~9)}。以後 p53 に関する研究が精力的に行われ、現在に至るまで p53 は癌研究における中心的な存在となっている。本稿では、p53 の構造、機能調節、一般的に行われている p53 誘導遺伝子同定法について概略したのち、p53 の癌抑制機能の中でも特にアポトーシスに注目し、そのメカニズムについて述べる。

2. p53 の構造、機能調節

p53 の構造

ヒト p53 は 393 のアミノ酸からなり、主に 3 つの領域から構成されている(図 1 a)。N 末端領域は転写調節に必要な領域であり、この領域のセリン、スレオニン残基のリン酸化が重要な役割を果たしている¹⁰⁾。コア領域は配列特異的 DNA 結合領域であり、p53 の変異はこの領域に多い。この部位に変異を起こした p53 はゲノム DNA に結合することができず、その結果標的遺伝子の転写・誘導ができなくなる¹¹⁾。C 末端領域は四量体形成領域と呼ばれる。p53 は単独でゲノム DNA に結合するわけではなく、四量体を形成して転写因子としての機能を発揮する¹⁰⁾。

p53 の機能調節

p53 は、放射線照射や抗癌剤による DNA 障害、低酸素、飢餓等により細胞にストレスがかかると活性化される。その活性調節は転写レベルではなく (p53 の mRNA 量はストレスの前後で変わらない)、蛋白質レベルで行われる。p53 蛋白質量は、通常 Mdm2 (murine double minute 2: ユビキチン・リガーゼの一種) によるユビキチン化・プロテオゾーム分解調節機構により低レベルに保たれている (図 1 b)¹²⁾。細胞にストレスが加わると、そのシグナルを受けた phosphoinositide 3-kinase (PI3-K) ファミリー蛋白質である ATM (ataxia telangiectasia mutated) が p53 を活性化 (リン酸化) し、p53 が Mdm2 から分離する¹³⁾。特に 15, 20 番目のセリン残基のリン酸化が Mdm2 との分離過程に重要である¹⁰⁾。活性化した p53 は細胞内に蓄積し、核内に移行して標的遺伝子を転写・誘導する (図 1 c)。現在まで約 70 の p53 標的遺伝子が同定されているが、いまだ同定されていない既知、未知の標的遺伝子は多数存在ものと考えられている。標的遺伝子には p53 により転写・誘導されるものだけでなく、発現が抑制されるものも存在するが、本稿では誘導されるものを中心に述べる。

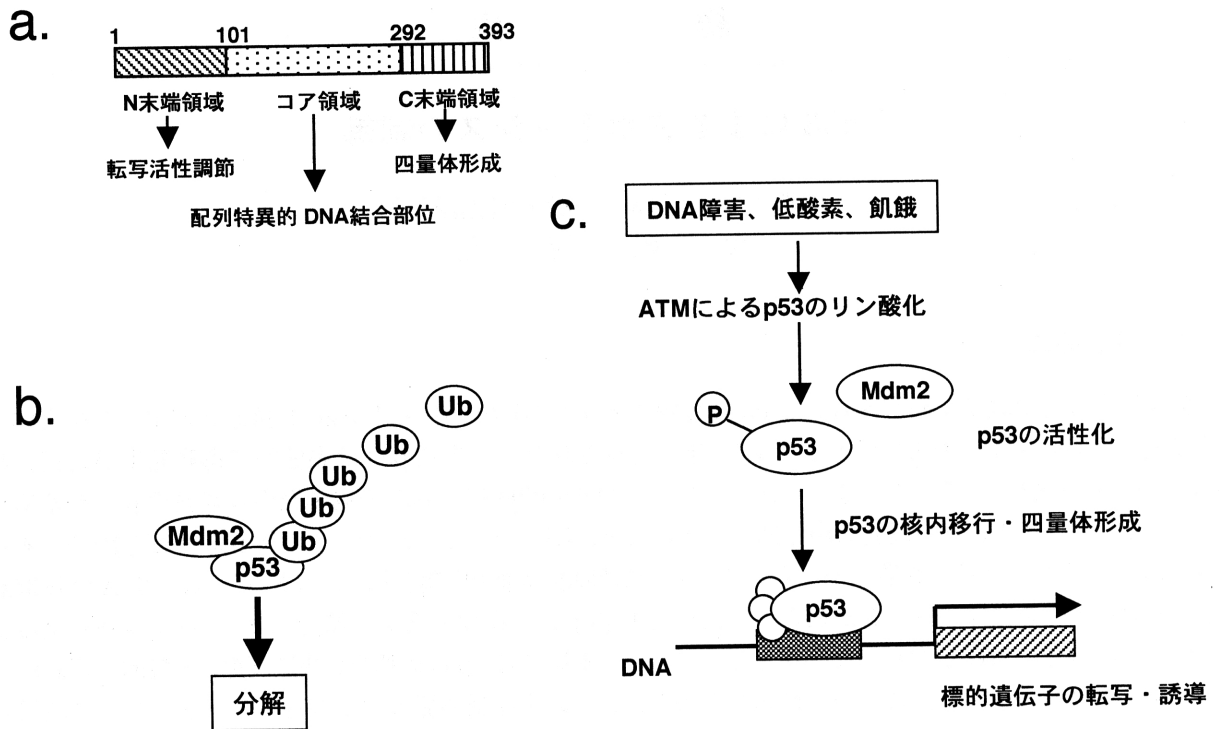


図1 (a) ヒト p53 の構造. (b) p53 の調節. 通常 p53 は Mdm2 によるユビキチン化・プロテアゾーム分解調節機構により低レベルに保たれている. Mdm2 はユビキチン・リガーゼであり, p53 にユビキチン (Ub) を結合させていく (ユビキチン化). ユビキチン化された p53 はプロテアゾームへ移動し分解される. (c) p53 活性化の機序. 細胞にストレスが加わると, そのシグナルを受けた ATM が p53 を活性化 (リン酸化) し, p53 が Mdm2 から分離する. 活性化した p53 は分解機構から免れて細胞内に蓄積し, 核内に移行して標的遺伝子を転写・誘導する.

3. p53 標的遺伝子の同定および機能解析

p53 標的遺伝子の同定

p53 標的遺伝子の同定には, 様々なスクリーニング法が知られている. 現在よく用いられている手法は DNA chip array で, p53 の有無で発現量に変化がみられる遺伝子をまずピックアップする. この段階では数多くの遺伝子がピックアップされる. ピックアップされた遺伝子の中には様々な特徴的アミノ酸領域 (domain) をコードしているものがあり, 遺伝子の機能のある程度予測することができる. 文献検索でお馴染みの PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>) では, 遺伝子塩基配列のデータベースや domain 検索等の様々な検索機能も活用できる. アポトーシスに注目する場合, 後述の如くアポトーシス誘導遺伝子には特徴的な domain が存在するので, これらの情報を基に自分が注目する遺伝子を選出できる. そしてその遺伝子が真に p53 によって誘導されるものであるかを, mRNA レベル (Northern blot もしくは RT-PCR), 蛋白質レベル (Western blot) 両面から確認する. 具体的には p53 を細胞内で過剰発現させ, 経時的に標的遺伝子の mRNA 量あるいは蛋白質量を定量化する. 更に野生型 p53 と変異型 p53 を持つ細胞に同じストレスを与え, 標的遺伝子の発現量を比較する. p53 の標的遺伝子ならば野生型 p53 を持つ細胞でのみ発現が誘導されるはずである.

p53 の配列特異的結合部位の同定

p53 により発現誘導された遺伝子が直接 p53 により誘導されたものであるか, 二次的に発現が上昇したものを調べるために, まず p53 の配列特異的結合の検索を行う. p53 標的遺伝子には, その上流の転写調節部位 (プロモーター領域) あるいはイントロン 1, 2 に p53 の配列特異的結合部位が存在する. その塩

基配列は 10 塩基の RRRCWWGYYY (R=A or G, W=A or T, Y=C or G, 4, 7 番目の C, G は必須) が 0~13 bp のスペースを挟んでタンデムに並んでいることを特徴とする¹⁵⁾。完全に条件を満たしていても 80% 以上配列の相同性があれば p53 の結合部位として機能する。前述の如く遺伝子のゲノム領域配列がデータベースより簡単に入手でき、更に p53 結合配列検索プログラムの活用により、p53 結合配列の検索が容易になっている。p53 の配列特異的結合部位への結合の確認は Electromobility-sift assay (ゲルシフトアッセイ) あるいは ChIP assay (chromatin immunoprecipitation: クロマチン免疫沈降法) を用いる。最近はより生理的な実験系である ChIP assay が好んで用いられる。更に同定した p53 結合配列をレポータープラスミドに組み込み、p53 により転写活性が上昇することも確認する(レポーターアッセイ)。具体的な実験法については別紙を参照されたい¹⁴⁾。

p53 誘導遺伝子の機能解析

注目した遺伝子の機能を解析するためには、細胞内でその遺伝子の過剰発現および発現抑制を行えばよい。例えばアポトーシス誘導遺伝子であれば、遺伝子導入による過剰発現で細胞にアポトーシスを惹き起こす。しかし p53 との関連を示すためには、発現抑制による解析がより重要となる。注目している遺伝子が p53 により誘導されるアポトーシスに必要な遺伝子であれば、その遺伝子の発現を抑制すると p53 誘導 (p53 の過剰発現もしくは DNA 障害等ストレスによる内因性 p53 の誘導) によるアポトーシスが抑制されるはずである。遺伝子発現抑制法としては、ノックアウトマウスの作成、アンチセンスオリゴヌクレオチドや Samll interference RNA (siRNA) の細胞株内導入がある。

4. アポトーシス制御機構

アポトーシスとは

アポトーシス (細胞の自死: apoptosis) は、Apo (off) と ptosis (falling) を合わせた合成語であり、ギリシャ語の *αποπτωδις* (枯葉や花びらが散る) を語源とする。アポトーシスは遺伝子発現により高度に制御された自死機構であり、形態学的には DNA のヌクレオソーム単位での断片化、アポトーシス小体形成を特徴とし、アポトーシス小体は貪食細胞により除去される。アポトーシスでは細胞内容物の漏出は見られず、細胞壊死 (necrosis) で見られるような炎症反応は起こらない。

1972 年に提唱されたアポトーシスの概念は¹⁶⁾、しばらくの間顧みられなかったが、1990 年代後半になりその重要性が認識されるようになった。アポトーシスの役割は、1. 発生過程における個体の形成、2. 血液細胞、消化管上皮の細胞交替における老化細胞の除去、3. DNA 障害等の異常をきたした細胞の除去、である。我々外科の領域でよく経験するアポトーシスは、3 の抗癌剤、放射線による抗腫瘍効果であるが、このアポトーシス機構には p53 が深く関与している。

アポトーシス関連遺伝子

アポトーシス関連遺伝子は現在まで多数報告され、表 1 に示すようにそれぞれ特徴的な domain を持っている。悪性リンパ腫の原因遺伝子として同定された Bcl-2 (B-cell lymphoma-2) の類似蛋白質として、幾つかの Bcl-2 ファミリー蛋白質が同定されている。Bcl-2 ファミリーに見られる domain が BH (Bcl-2 homology) domain であり、BH1~4 の 4 種類の domain が存在する。特に BH3 domain は全ての Bcl-2 ファミリー蛋白質に共通しており、Bcl-2 ファミリー蛋白質同士の結合に重要な domain と考えられている。Bcl-2 ファミリー蛋白質は主にミトコンドリアに局在し、その多くが p53 の標的遺伝子である (Bcl-2 は p53 により発現が抑制される)。Bcl-2 ファミリー蛋白質にはアポトーシス誘導遺伝子 (Bax, Puma, Noxa 等) とアポトーシス抑制遺伝子 (Bcl-2, Bcl-xL 等) が存在し、これらの遺伝子のバランス調節によりアポトーシスを制御している¹⁷⁾。CARD (caspase-recruitment domain) は caspase (cysteinyll aspartic acid-protease) -1, -2, -9, Apaf-1 (apoptosis rotease activating factor-1) 等に見られ、CARD 間の結合に重要な domain であると考えられている¹⁸⁾。その他、デスレセプター関連蛋白質にみられる death domain や death effector domain¹⁹⁾、地中海熱の原因遺伝子 Pysin と類似配列をもつ Pysin domain²⁰⁾ 等がある。

表1 アポトーシス関連遺伝子

1. Bcl-2 homology (BH) domain
a. アポトーシス亢進 <u>Bax</u> , <u>Bak</u> , <u>Noxa</u> , <u>Puma</u> , <u>Bid</u> , etc.
b. アポトーシス抑制 <u>Bcl-2</u> , <u>Bcl-xL</u> , etc.
2. CARD
caspase-1, -2, -4, -5, -9, <u>Apaf-1</u> , <u>ASC</u> , etc.
3. Death domain
a. デスレセプター <u>Fas</u> , <u>p53RAD1</u> , TNF receptor, etc.
b. シグナル伝達因子 TRADD, FADD, <u>Pidd</u> , etc.
4. Death effector domain
caspase-8, -10, FADD, etc
5. Pyrin domain
<u>Pyrin</u> , <u>IFI16</u> , <u>ASC</u> , etc.

下線は p53 の標的遺伝子。Bcl-2 は p53 により発現が抑制される。TRADD; THF receptor associated death domain protein, FADD; Fas-associated death domain protein, p53RAD1; p53-regulated receptor for death and life 1, Pidd; p53-inducible death domain containing protein, IFI16; Interferon-inducible gene 16.

アポトーシス制御機構

代表的なアポトーシス制御機構としてミトコンドリア経路（内因性経路）とデスレセプター（受容体）経路（外因性経路）が存在する²¹⁾²²⁾（図2）。ミトコンドリア経路では p53 が重要な役割を果たしている。細胞に DNA 障害等のストレスが加わると p53 が活性化され、アポトーシス誘導遺伝子を転写・誘導する。アポトーシス誘導遺伝子、特に Bcl-2 ファミリー蛋白質がミトコンドリア膜の透過性を亢進させ、ミトコンドリア内の cytochrome c を細胞質へ放出させる。cytochrome c はミトコンドリアの電子伝達系で馴染み深い、アポトーシス制御においても重要な働きを持つ。cytochrome c は細胞質で Apaf-1 および pro-caspase-9 と複合体を形成し (apoptosome), caspase-9 を活性化させ、caspase-3, -7 にシグナルを伝達する²¹⁾。受容体経路では、Fas 受容体や TNF 受容体がシグナルを受けると caspase-8 を活性化し、次いで caspase-3, -7 を活性化していく²²⁾。活性型 caspase-3, -7 が最終的に CAD (caspase-activated DNase) や DNase- γ 等のエンドヌクレアーゼを活性化し、DNA の断片化を実行する²³⁾²⁴⁾。最近ではミトコンドリア経路と受容体経路は全く独立した経路ではなく、相互に関連しあっていることも明らかになってきている。具体的には、デスレセプターの中には p53 の標的遺伝子であるものが存在し²⁵⁾、逆に受容体からのシグナルが caspase-8, Bid (Bcl-2 ファミリー因子の一つで p53 の標的遺伝子でもある) を介して、ミトコンドリアから cytochrome c を放出させる経路も存在する²⁶⁾。

ミトコンドリア経路アポトーシスの制御

前述の如く p53 はミトコンドリア経路、受容体経路の何れのアポトーシス機序にも関与しているが、本稿ではミトコンドリア経路を中心に述べる。p53-ミトコンドリア経路のアポトーシスは、1. p53 の活性化、2. Bax 等 p53 標的遺伝子の転写・誘導、3. Bax のミトコンドリアへの移動、4. ミトコンドリアの膜透過性亢進と cytochrome c の放出、5. apoptosome の形成と caspase-9 の活性化、のステップにより特徴付けられる²¹⁾（図3）。Bax は p53 標的遺伝子の中で最も研究が進んでいるアポトーシス関連遺伝子であり²⁷⁾、通常細胞質に存在するが、ストレスが加わり p53 が活性化されると Bax の量が増加し、Bax がミトコンドリアに移動する。ミトコンドリアに移動した Bax がミトコンドリア膜の透過性を亢進させ、cytochrome c を細胞質に放出させる²¹⁾。どの様な機序で Bax がミトコンドリアの膜透過性を亢進させる

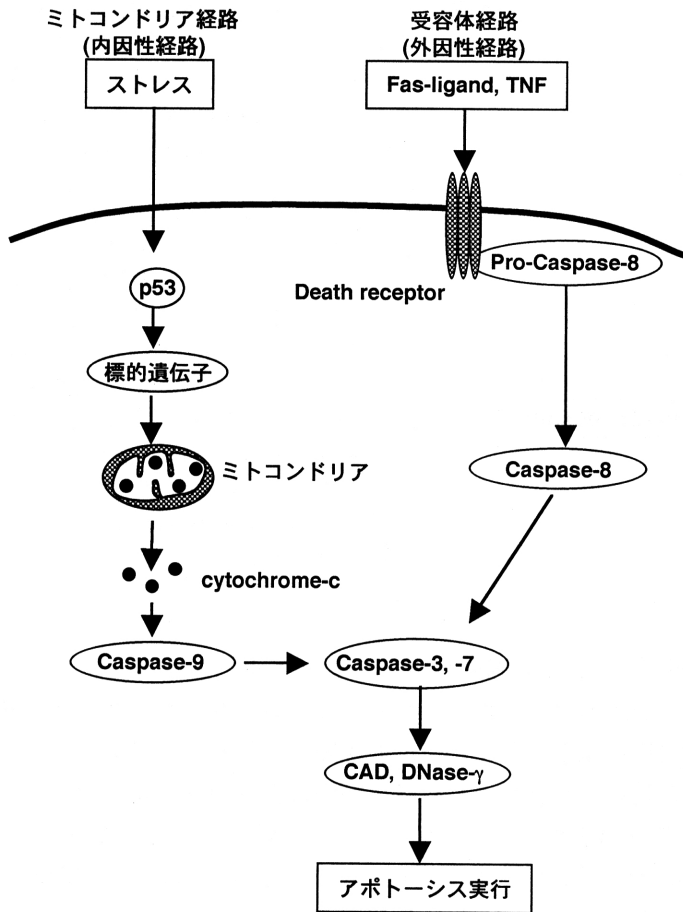


図2 代表的なアポトーシス制御経路：ミトコンドリア経路（内因性経路）とデスレセプター（受容体）経路（外因性経路）。ミトコンドリア経路では p53 が重要な役割を果たしている。細胞に DNA 障害等のストレスがかかると p53 が活性化され、アポトーシス誘導遺伝子を転写・誘導する。アポトーシス誘導遺伝子がミトコンドリアの膜透過性を亢進させ、ミトコンドリア内の cytochrome c を細胞質へ放出させる。cytochrome c は細胞質で caspase-9 を活性化させ、caspase-3, -7 にシグナルを伝達する。受容体経路では、受容体がシグナルを受けると caspase-8 を活性化し、次いで caspase-3, -7 を活性化していく。活性化型 caspase-3, -7 が最終的に CAD や DNase- γ 等のエンドヌクレアーゼを活性化し、DNA の断片化を実行する。ミトコンドリア経路と受容体経路は全く独立した経路ではなく、相互に関連しあっている。

のか、完全な解明はなされていないが、Bax がミトコンドリア外膜のチャンネル蛋白質 VDAC (voltage-dependent anion channel) と結合し、大きなチャンネル孔を形成して cytochrome c を放出するという説が最も有力である²⁸⁾。

Bax の制御

ミトコンドリア経路アポトーシスの重要なステップの一つである Bax のミトコンドリアへの移動の機序が最近明らかとなってきた。ストレスの無い状態では Humanin²⁹⁾, Ku-70³⁰⁾ 等の蛋白質が細胞質で Bax と結合して、Bax のミトコンドリアへの移動を抑制している。ストレス刺激が加わると Bax の立体構造が変化し、Humanin, Ku-70 が Bax から分離し、Bax がミトコンドリアに移動する。この時 Bax に結合し、立体構造を変化させてミトコンドリアへ移動させる因子として ASC (apoptosis-associated speck like protein containing CARD) が同定された¹⁴⁾。ASC は N 末端に Pyrin domain, C 末端に CARD と 2 つのアポトーシス関連領域を持つ分子量 22 kD のアポトーシス誘導遺伝子であり³¹⁾、Bax と同様に p53 の標的遺伝子の一つである。ASC は Pyrin domain を介して Bax に結合する。ASC の過剰発現は Bax 依存性に cytochrome c の細胞質への放出、caspase-9 の活性化を誘導する¹⁴⁾。また siRNA により ASC の発現を抑制すると、p53 依存性の Bax の立体構造の変化、Bax のミトコンドリアへの移動が抑制される。しかし効果は完全ではなく部分的な抑制であることから、ASC 以外にも Bax 制御に関わる遺伝子が存在するものと予想される¹⁴⁾。また、ASC がどのように Bax の立体構造を変化させるのか、Humanin や Ku-70 との関係についても不明な点が多く、今後の研究による解明が待たれる。

5. p53 機能の選択性に関する話題

p53 の活性化が細胞を常にアポトーシスへ向かわせるわけではない。p53 の機能は細胞の種類、ストレス

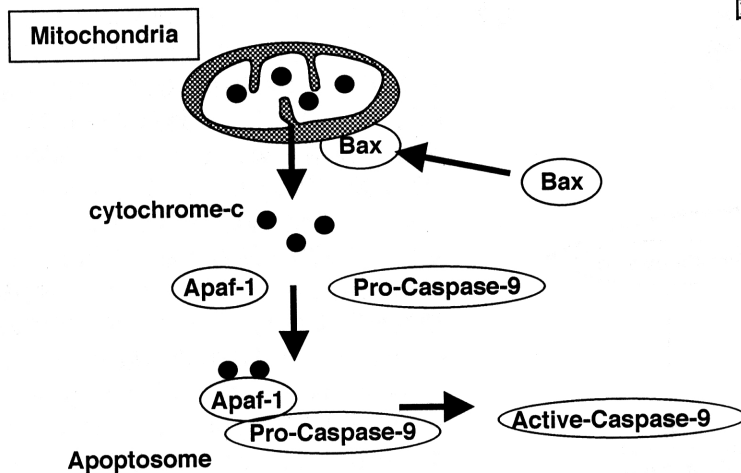


図3 ミトコンドリア経路のアポトーシス。この経路は Bax のミトコンドリアへの移動、ミトコンドリアの膜透過性亢進と cytochrome c の放出、apoptosome の形成と caspase-9 の活性化のステップにより特徴付けられる。Bax は通常細胞質に存在するが、ストレスが加わり p53 が活性化されると Bax の量が増加し、Bax がミトコンドリアに移動する。ミトコンドリアに移動した Bax がミトコンドリアの膜透過性を亢進させ、cytochrome c を細胞質に放出させる。cytochrome c は細胞質で Apaf-1 および pro-caspase-9 と複合体を形成し (apoptosome)、caspase-9 を活性化させる。

の種類等により様々に変化する。例えばある細胞株に p53 を過剰発現させるとアポトーシスを誘導するが、別の細胞株に過剰発現させるとアポトーシスを誘導せず老化をきたす。またある野生型 p53 を持つ細胞に抗癌剤マイトマイシン C を投与すると細胞周期停止をきたすが、放射線照射を行うとアポトーシスが誘導される。どういう刺激が加わり、どういった遺伝子が誘導された時に細胞は細胞周期停止に向かうのか、あるいはアポトーシスに向かうのか、p53 の機能選択性についてはいまだよく解明されていない。いくつか提唱されているモデルの一つが癌遺伝子 Myc による調節である。Myc は骨髄細胞腫 (myelocytomatosis) の原因遺伝子として同定された転写因子であり、p53 が活性化されると CDK (cyclin-dependent kinase) inhibitor である p21 の promoter 領域に Miz-1 (Myc の転写共役因子の一つ: Myc-interacting zinc finger protein-1) を介して結合し、p53 による p21 の転写を阻害し、細胞周期調節から逸脱させ、アポトーシスを誘導する³²⁾。もう一つのモデルは p53 の N 末端領域にある 46 番目のセリン残基 (Ser-46) のリン酸化による機能調節である。DNA 障害が軽度の場合、Ser-46 はリン酸化されず細胞周期停止をきたすが、障害が高度の場合 Ser-46 がリン酸化され、p53 標的遺伝子である p53AIP1 (p53-regulated apoptosis-inducing protein 1) の発現を促し、その結果、細胞はアポトーシスへと導かれる³³⁾。いずれも興味深いモデルであるが、これで p53 によるアポトーシス誘導のメカニズムの全てを説明することはできず、更なる解析を要する。

6. おわりに

p53 の発見から既に 20 年以上経った現在も p53 は癌研究の中心的存在として君臨している。しかし前述の如く、実験の条件により結果が異なるなど普遍的事実が得られにくいことが p53 の理解を困難にしている。特に p53 の機能選択性については、p53 の機能を考える上で本質的な問題であるのだが、よく分かっていないのが現状である。新たな p53 標的遺伝子の同定及び機能解析も含め、今後も引き続き精力的な研究が望まれる。

註：本稿の内容は九州大学大学院医学研究院腫瘍制御学分野 (片野光男教授)・特別セミナー (2003 年 12 月 11 日) において発表した。

参考文献

- 1) Lane DP and Crawford LV: T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. Nature 278: 261-263, 1979.

- 2) Linzer DI and Levine AJ : Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell* 17 : 43-52, 1979.
- 3) Finlay CA, Hinds PW and Levine AJ : The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* 57 : 1083-1093, 1989.
- 4) Baker SJ, Markowitz S, Fearon ER, Willson JK and Vogelstein B : Suppression of human colorectal carcinoma cell growth by wild-type p53. *Science* 249 : 912-925, 1990.
- 5) Fields S and Jang SK : Presence of a potent transcription activating sequence in the p53 protein. *Science* 249 : 1046-1049, 1990.
- 6) Raycroft L, Wu HY and Lozano G : Transcriptional activation by wild-type but not transforming mutants of the p53 anti-oncogene. *Science* 249 : 1049-1051, 1990.
- 7) Kern SE, Kinzler KW, Bruskin A, Jarosz D, Friedman P, Prives C and Vogelstein B : Identification of p53 as a sequence-specific DNA-binding protein. *Science* 252 : 1708-1711, 1991.
- 8) El-Deiry WS, Tokino T, Velculescu VE, Levy DB, Parsons R, Trent JM, Lin D, Mercer WE, Kinzler KW and Vogelstein B : WAF1, a potent mediator of p53 tumor suppression. *Cell* 75 : 817-825, 1993.
- 9) Vogelstein B, Lane D and Levine AJ : Surfing the p53 network. *Nature* 408 : 307-310, 2000.
- 10) 田矢洋一 : リン酸化による p53 の生理機能の制御. *実験医学* 19 (9) : 1064-1068, 2001.
- 11) Cho Y, Gorina S, Jeffrey PD and Pavletich NP : Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex : understanding tumorigenic mutations. *Science* 265 : 346-355, 1994.
- 12) Haupt Y, Maya R, Kazaz A and Oren M : Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature* 387 : 296-299, 1997.
- 13) Canman CE, Lim DS, Cimprich KA, Taya Y, Tamai K, Sakaguchi K, Appella E, Kastan MB and Siliciano JD : Activation of the ATM kinase by ionizing radiation and phosphorylation of p53. *Science* 281 : 1677-1679, 1998.
- 14) Ohtsuka T, Ryu H, Minamishima YA, Macip S, Sagara J, Nakayama KI, Aaronson SA and Lee SW : ASC is a Bax adaptor and regulates the p53-Bax mitochondrial apoptosis pathway. *Nat Cell Biol* 6 : 121-128, 2004.
- 15) El-Deiry WS, Kern SE, Pietenpol JA, Kinzler KW and Vogelstein B : Definition of a consensus binding site for p53. *Nat Genet* 1 : 45-49, 1992.
- 16) Kerr JF, Wyllie AH and Currie AR : Apoptosis : a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer* 26 : 239-257, 1972.
- 17) Coultas L and Strasser A : The role of the Bcl-2 protein family in cancer. *Semin Cancer Biol* 13 : 115-123, 2003.
- 18) Thornberry NA and Lazebnik Y : Caspase : enemies within. *Science* 281 : 1312-1316, 1998.
- 19) Nagata S : Apoptosis by death factor. *Cell* 88 : 355-365, 1997.
- 20) Martinon F, Hofmann K and Tschopp J : The pyrin domain : a possible member of the death domain-*fold* family implicated in apoptosis and inflammation. *Curr Biol* 11 : 118-120, 2001.
- 21) Gross A, McDonnell JM and Korsmeyer SJ : BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev* 13 : 1899-1911, 1999.
- 22) Ashkenazi A and Dixit VD : Death receptors : signaling and modulation. *Science* 281 : 1305-1306, 1998.
- 23) Enari M, Sasahira H, Yokoyama H, Okawa K, Iwamatsu A and Nagata S : A caspase-activated DNase that degrades DNA during apoptosis, and its inhibitor ICAD. *Nature* 391 : 43-50, 1998.
- 24) Molecular cloning and expression of a cDNA encoding an apoptotic endonuclease DNase gamma. *Biochem J* 332 : 713-720, 1998.
- 25) Vousden KH : p53, death star. *Cell* 103 : 691-694, 2000.
- 26) Lou X, Budihardjo I, Zou H, Slaughter C and Wang X : Bid, a Bcl2 interacting protein, mediates cytochrome c release from mitochondria in response to activation of cell surface death receptors. *Cell* 94 : 481-490, 1998.
- 27) Miyashita T and Reed JC : Tumor suppressor p53 is a direct transcriptional activator of the human bax gene. *Cell* 80 : 293-299, 1995.
- 28) Shimizu S, Narita M and Tsujimoto Y : Bcl-2 family proteins regulate the release of apoptogenic cytochrome c by the mitochondria channel VDAC. *Nature* 399 : 411-412, 1999.

- 29] Guo B, Zhai D, Cabezas E, Welsh K, Nouraini S, Satterthwait AC and Reed JC. Humanin peptide suppresses apoptosis by interfering with Bax activation. *Nature* 423 : 456-461, 2003.
- 30] Sawada M, Sun W, Hayes P, Leskov K, Boothman DA and Matsuyama S. Ku70 suppresses the apoptotic translocation of Bax to mitochondria. *Nat Cell Biol* 5 : 320-329, 2003.
- 31) Masumoto J, Taniguchi S, Ayukawa K, Haritha S, Kishino T, Niikawa N, Hidaka E, Katsuyama T, Higuchi T and Sagara J : ASC, a novel 22-kDa protein, aggregates during apoptosis of human promyelocytic leukemia HL-60 cells. *J Biol Chem* 274 : 33825-33838, 1999.
- 32] Seoane J, Le HV and Massague J. Myc suppression of the p21 (Cip1) Cdk inhibitor influences the outcome of the p53 response to DNA damage. *Nature* 419 : 729-734, 2002.
- 33] Oda K, Arakawa H, Tanaka T, Matsuda K, Tanikawa C, Mori T, Nishimori H, Tamai K, Tokino T, Nakamura Y and Taya Y. p53AIP1, a potential mediator of p53-dependent apoptosis, and its regulation by Ser-46-phosphorylated p53. *Cell* 102 : 849-62, 2000.

(参考文献のうち、数字がゴシック体で表示されているものについては、著者により重要なものと指定された分です。)