

**The Nucleolus Connects  
Intracellular Energy Status  
with p53 Activation**

February 2014

Takuya Kumazawa

# **The Nucleolus Connects Intracellular Energy Status with p53 Activation**

A Dissertation Submitted to  
the Graduate School of Life and Environmental Sciences,  
the University of Tsukuba  
in Partial Fulfillment of the Requirements  
for the Degree of Doctor of Philosophy in Biotechnology  
( Doctoral Program in Life Sciences and Bioengineering)

Takuya Kumazawa

**【背景と目的】**細胞内小器官の1つである核小体は、rRNA 転写とリボソーム合成の場として知られている。リボソームは多数のリボソームタンパク質と rRNA から成るタンパク質合成装置である。我々の研究室では、核小体の新規機能として以下の2つを明らかにしている。

**①背景 新規核小体因子 NML は栄養飢餓時の細胞内のエネルギーバランス制御に働く**

リボソーム生合成は、細胞内で最もエネルギーを消費する過程であり、核小体内で行われる rRNA の転写量に依存することが知られている。我々は、栄養飢餓時に rRNA 転写を抑制し、細胞内のエネルギー消費を抑制する因子 NML を見出した。NML は、ヒストン脱アセチル化酵素である SIRT1 やヒストンメチル化酵素である SUV39H1 と複合体を形成する。NML 複合体は rDNA 領域のヘテロクロマチン化を誘導し、rRNA 転写を抑制する。特に、NML 複合体は栄養飢餓時に活性化し、エネルギー消費を抑制することで細胞死を遅延させることが明らかになった。

**②背景 核小体因子 MYBBP1A は細胞傷害ストレスによる p53 活性化に働く**

細胞傷害ストレスは核小体の崩壊を引き起こし、p53 を活性化することが知られていた。我々は、DNA 傷害がかかると、核小体因子 MYBBP1A が核小体から核質へ移行することを明らかにした。移行した MYBBP1A は p53 のアセチル化を促進することで、p53 の転写活性化能を上昇させる。さらに、DNA 傷害時に rRNA 転写が抑制され、核小体中の RNA 含有量が減少することを明らかにしている。MYBBP1A は核小体中で多数の RNA 結合タンパク質と結合していることから、MYBBP1A の核質移行は核小体中の RNA 含有量の減少が引き金となっていることが推測された。

**③目的** ①、②の結果から、「栄養飢餓時の NML による rRNA 転写の抑制は、核小体中の RNA 含有量を減少させ、MYBBP1A の核質移行を誘導し、p53 を活性化させる」という仮説を導いた。そこで、栄養飢餓時の NML によるエネルギー代謝制御と MYBBP1A による p53 活性化制御をつなぐ分子機構を明らかとすることを目的とした。

**【研究結果】 1. 核小体中の RNA 含有量の減少は MYBBP1A の核質移行を誘導する**

我々の研究室では、哺乳類細胞において培養液中のグルコース濃度を低下させると、NML 複合体が活性化し rRNA 転写が抑制されることを明らかにした。この結果から、グルコース飢餓時に核小体中の RNA 含有量が減少することが予想された。解析の結果、グルコース飢餓時に NML 依存的に核小体中の RNA 含有量が減少した (図④左)。さらに、核小体中の RNA 含有量の減少にともなって MYBBP1A が核小体から核質へ移行することが明らかとなった。(図④右)

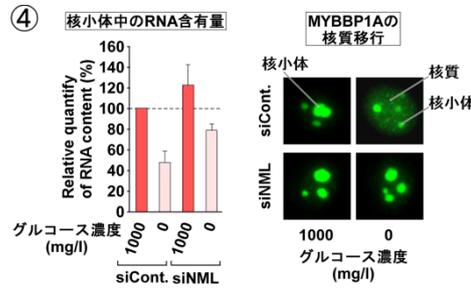
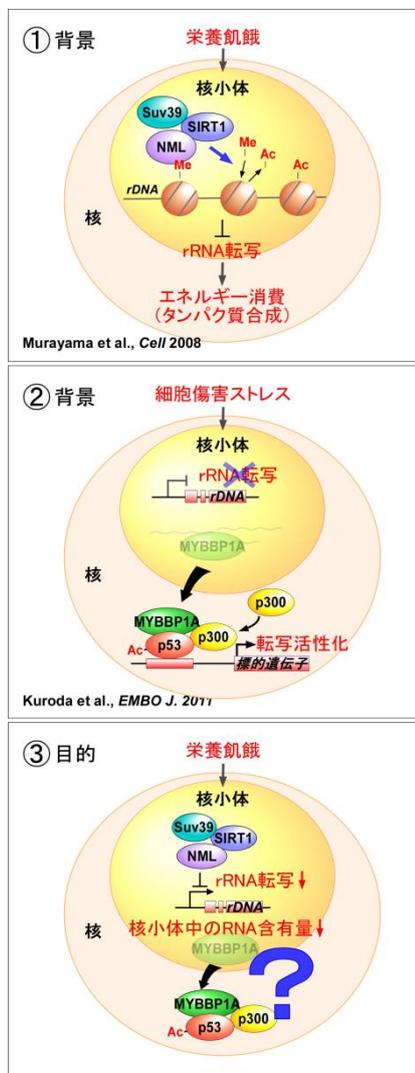
**2. MYBBP1A はグルコース飢餓時に p53 を活性化させる**

グルコース飢餓時に MYBBP1A が核小体から核質へ移行したことから、p53 が活性化することが示唆された。検討の結果、グルコース飢餓時には MYBBP1A を介して p53 が活性化されることが明らかとなった。

**3. NML-MYBBP1A 経路による p53 の活性化は細胞周期停止を誘導する**

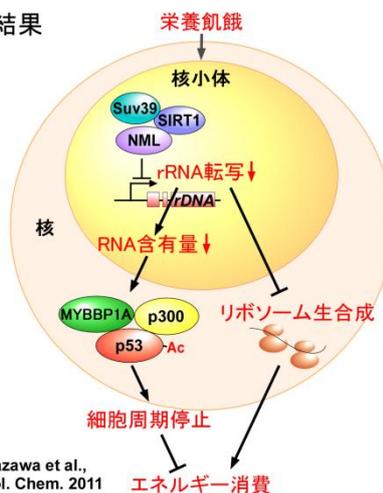
グルコース飢餓時に認められた細胞周期の停止が NML、MYBBP1A のノックダウンによって抑制された。この結果から、NML-MYBBP1A 経路による p53 活性化は細胞周期を停止させることでエネルギーの消費を抑制することが示唆された。これらの結果から、NML は rRNA 転写の抑制に伴うリボソーム生合成の抑制と MYBBP1A、p53 を介した細胞周期の制御の2つのプロセスによって、細胞のエネルギーの消費を抑制することが明らかとなった (図⑤)。

**【まとめと考察】**本研究では、栄養飢餓時のエネルギー代謝制御と p53 活性化制御をつなぐ分子メカニズムの一端を明らかとした。NML-MYBBP1A 経路による p53 活性化は既知の経路とは異なる新規の p53 活性化経路である。また、これまでリボソーム合成の場として考えられていた核小体が細胞のエネルギー状態を感知し、エネルギー代謝や細胞周期を制御するストレスセンサーとして機能する可能性が示された。



核小体中のRNA含有量の減少はMYBBP1Aの核質移行を誘導する

**⑤ 結果**



Kumazawa et al., J. Biol. Chem. 2011