

温熱ストレスによる温熱療法（ハイパーサーミア）は、癌細胞の増殖阻害や、細胞死の誘導を引き起こすことが知られている。これまで、我々は温熱により活性化するチェックポイントキナーゼ1が、温熱ストレス下の細胞において、細胞周期の停止や細胞生存に関与することを報告した。しかしながら、チェックポイントキナーゼ1（Chk1）の機能的アナログとして知られるチェックポイントキナーゼ2（Chk2）が、温熱処理した癌細胞においてどのような役割を担っているのかは不明であった。本研究では、野生型 p53 を発現する Molt-4 細胞（Molt-4/V）と、p53 をノックダウンした Molt-4 細胞株（Molt-4/shp53）を用いて、温熱処理下での Chk2 の機能を解析した。Chk2 阻害は、p53 の C 末端のアセチル化を阻害し、温熱による p53 標的遺伝子の発現を遅延させた。しかしながら、Chk2 の阻害は、Molt-4/V 細胞における温熱誘発細胞死に影響を及ぼさなかった。一方で、Chk2 阻害は Molt-4/shp53 細胞における細胞周期の停止を解除し、温熱誘発細胞死を増強した。すなわち、Chk2 阻害は p53 の機能が阻害されている癌細胞においてのみ、細胞死や細胞周期の停止に関与すると考えられた。p53 は半数以上の癌において変異や欠失がみられることから、Chk2 阻害は、ある種の癌細胞における選択的な温熱増感法になると期待される。

Schematic summary of the pathways involved in Chk2-induced cell cycle arrest under heat stress

