OUKA
The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	ESCRT輸送系によるがん細胞悪性化形質制御の研究
Author(s)	田中, 伸幸
Citation	癌と人. 2008, 35, p. 34-35
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/23525
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

ＥＳＣＲＴ輸送系によるがん細胞悪性化形質制御の研究

田　中　伸　幸*

「浸潤・転移」は悪性度の高いがんの特徴です。発がんやがんの悪性化においては，増殖因子受容体の発現異常が頻繁に認められます。その原因として受容体突然変異や転写制御逸脱の解析が進んできましたが，蛋白の分解異常も原因となっている可能性があります。たとえば，肺がん等と密接な関係をもっていることが知られているEGF受容体は，ユビキチン化修飾を受け分解されます。同様の現象はがんの浸潤・転移に関わるc-Met受容体のも認められることが明らかとなりました。すなわち，がんの悪性化に関与する受容体は，ユビキチン化酵素（E3）によりユビキチン化修飾を受けプロテアソーム依存性に分解されるか，エンドソームを経由してライソソームで分解されるか，のいずれかの経路を辿ります。私はシグナル伝達分子STAM,Hrsの単離に成功し，これらが哺乳類細胞において増殖因子受容体やサイトカイン受容体の輸送・分解を制御していることを見出しました。一方，これらの分子は酵母においてエンドソーム等からなる小胞輸送に必須の分子であることが遺伝的な解析から明らかとなり，ESCRT(endosomal-sorting complex required for transport)の最上流に位置する分子であることがわかりました。これまで判明しているESCRTの機能は次のようなものです。1）ユビキチン化した細胞表面分子（輸送の世界では「積み荷」：Cargo，と呼びます）を認識して小胞上で輸送し濃縮する，2）Multivesicular Body(MVB)の小胞内小胞（Intraluminal Vesicle）を作る。つまりESCRTは積み荷の輸送と分解を担う細胞内の宅配業者に例えることができます。面白いことにショウジョウバエでは，ESCRT分子の異常が過剰な細胞増殖を引き起こすことが報告されました。これらの解析結果に基づき，がんと密接な関係が知られている受容体に関するESCRTの関与の可能性を検討し，新たな観点からがん細胞の悪性化機構を明らかにすることを目的とし調査・研究を開始しました。

まず調べたのはヒトがん組織におけるHrsの発現です。がん細胞株においてHrsの高発現が報告されているものの，組織における解析は皆無でしたので，各種がん組織について病理組織を調整し，免疫組織染色を行いました。その結果，胃がん，大腸がん，肝臓がん，子宮頸がん，皮膚がんにおいてHrsが高発現していました。さらに，in vitroの実験系において，Hrsはがん細胞のin vitro増殖，コロニー形成に働いていました。そこで，がん細胞の悪性化形質発現との関係を調べました。注目したのはこれまで手つかずであったEカドヘリンです。Eカドヘリンは細胞接着因子として働くほか，転移・浸潤にも関与するため重要です。Hrsをノックダウンするとと Eカドヘリンの蛋白量が著しく増加しました。共焦点顕微鏡を用いた解析ではMVB/後期エンドソームに移行する細胞内Eカドヘリンの量が減少していました。Eカドヘリンの細胞内領域は，がんとの関連が強いβカテニンと結合し，βカテニンの核移行を阻止する能力があります。調べてみると，Hrsをノックダウンするとβカテニンは細胞質内に留まり，核内に移行する量が減少しました。以上の結果より，Hrsのノックダウンはβカテニンの核移行を強く抑制しており，結果としてがん悪性形質の抑制がもたらされることが分かりました。

Hrsは EGF受容体などの増殖因子受容体の分解に働いていることから，研究開始にあたってはHrsが，がんに対し増殖抑制機能を果たしていることを予想しましたが，実際にがん組織

では Hrs が強発現していました。この理由として，Hrs は EGF 受容体等の分解を通してがん抑制機能を持つと同時に，がん細胞の生存に必須であることが考えられます。あるいは，Hrs が何らかの分子の分解を誘導することで悪性化を助長している可能性もあります。一方，E カドヘリンのユビキチン化には，これまで Hakai 等の関与が報告されています。E－カドヘリンの運命決定がどのようになされているか，今後の解析が必要であると考えられます。

新しい研究室の立ち上げの時期に財団法人大阪癌研究会より平成 18 年度一般学術研究助成を賜りましたことで，研究に大きな弾みがつきました。ここに深く感謝いたします。

＊宮城県立がんセンター研究所
平成 18 年度一般学術研究助成金交付者