

「生体における微粒子の機能と制御」
平成 29 年度 採択研究者

2018 年度 実績報告書

山口 知也

熊本大学大学院先端機構／大学院生命科学研究部
准教授

肺腺がんにおける内因性微粒子の制御機構の解明

§ 1. 研究成果の概要

リネジ生存癌遺伝子である TTF-1 によって転写活性化される ROR1 は、EGFR からの肺腺癌の生存シグナルの維持に必要な受容体型チロシンキナーゼであるとともに、細胞膜でのカベオラ形成を安定化させ、カベオラに集積する様々な受容体の活性化の維持に寄与することで、肺腺癌の重要な生存シグナルを担う。さらに、ROR1 はカベオラ依存的なエンドサイトーシスを厳密に制御することによって、細胞内小胞を形成させ、小胞を情報伝達の間として利用することで生存シグナルを経時的及び空間的に調節している。

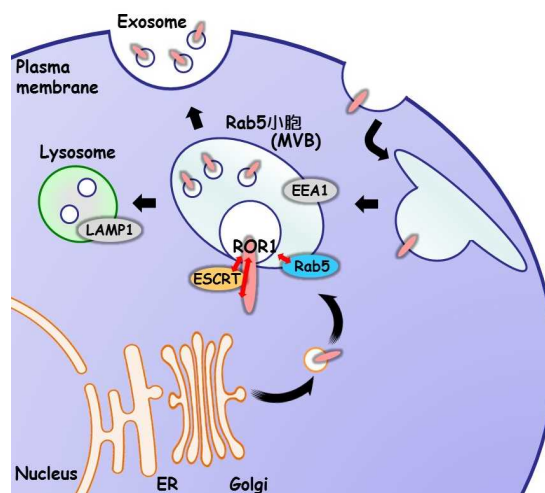
本研究では、これまで誰も明らかにしていないカベオラ制御分子として見出した ROR1 分子を基軸に、肺腺癌細胞での新しい内因性微粒子のダイナミクス制御機構の全貌を解き明かすことを目的とした。昨年度までに、肺腺癌細胞から単離したエクソソームには CD63 や CD9 等のエクソソームマーカーであるテラスパニン蛋白質と同様に ROR1 が高発現していることを見出し、肺腺癌細胞での ROR1 抑制はエクソソームの放出量を顕著に低下させることから、エクソソームの生成過程と ROR1 分子との関連性が示唆された。

今年度の研究成果により、肺腺癌細胞において、ROR1 は ESCRT 複合体と相互作用することで、複合体を形成する蛋白質同士の結合や、膜分画への ESCRT 蛋白質のリクルートメント、さらには ESCRT 蛋白質の安定化に関わる、癌細胞にとって非常に重要な分子であることが分かってきた。

また、ROR1 はエクソソームの生成過程の間である多胞体に存在していることが分かり、ROR1 の発現抑制は多胞体形成に異常が認められることが判明した。さらに、ROR1 の発現抑制は恒常的活性化型 Rab5 による Rab5 コンパートメントの大きさを著しく小さくさせることから、ROR1 が初期エンドソームから形成される多胞体のサイズ制御に深く関与している可能性が示唆された。

以上のことから、癌胎児性抗原としての ROR1 分子は、癌発生・進展プロセスにおいて、内因性微粒子の生成および、分泌過程において重要な役割を担っている可能性が想定された【右図】。

【ROR1分子による内因性微粒子の制御機構】



§ 2. 研究実施体制

①研究者:山口 知也 (熊本大学大学院先導機構/大学院生命科学研究部 准教授)

②研究項目

・がん細胞における内因性微粒子の制御機構の解析