

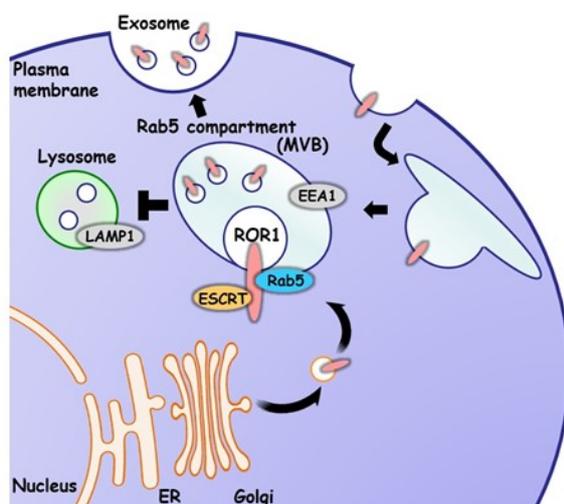
山口知也

熊本大学大学院先導機構・大学院生命科学研究部
准教授

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。本研究では、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、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 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。今年度の研究成果により、癌特異的な ROR1 制御システムを明らかにするため、APEX2 を用いた近接ラベリング法を構築し、調節タンパク質や制御下にある相互作用分子の同定を行ったところ、有力な候補分子の同定に成功した。また同様に Rab5 が有意に検出されたことから、ROR1 を介



【ROR1分子による内因性微粒子の制御機構】

した ESCRT-0 複合体の安定化機構、あるいは小胞形成における生理的機能に Rab5 が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、より生体内に近い形で解析を行うことができる癌オルガノイドモデルを構築し、検証を行ったところ、ROR1 の発現抑制によって放出小胞への影響が見られ、またオルガノイド内の Rab5 の配向が変化することが分かった。次に、ROR1 は癌胎児性抗原としての性質を有するため、癌細胞での発現にとどまらず、正常な発生初期においてもその発現が認められることから、内因性微粒子の生成及び、分泌過程、分泌小胞としての働きが正常な発生初期段階で、非常に重要な働きを担っている可能性が考えられる。そこで、ショウジョウバエモデルを用いて解析を行ったところ、dror を抑制させると翅に異常な小胞が出現することを見出した。以上のことから、癌胎児性抗原としての ROR1 分子は、正常な細胞における発生初期の過程や、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【上図】。