

がんの広がり(浸潤や転移)や傷の回復において 細胞の移動をもたらす分子メカニズムを解明

ポイント

- がんの広がり(浸潤や転移)を引き起こす Wnt シグナルの分子メカニズムを解明しました。
- Daple が Wnt シグナルによる細胞集団の移動を調節していることを示しました。
- Daple によるこのシグナルの制御が皮膚の傷の回復に重要であることを発見しました。

主たる研究者

名古屋大学大学院医学系研究科 病理病態学講座腫瘍病理学分野 研究員 高岸麻紀
名古屋大学大学院医学系研究科 病理病態学講座腫瘍病理学分野 教授 高橋雅英

※本件は、2012年5月29日付英国科学雑誌「Nature Communications」電子版に掲載済。

(<http://www.nature.com/ncomms/journal/v3/n5/full/ncomms1861.html>)

要旨

体の中で細胞の集団が移動することで、失った組織が回復(傷が治癒)したり、胎児期には各器官が正常に形成されます。一方で、癌細胞の移動が異常に亢進した場合は、がんの広がり(浸潤や転移)が起きてしまいます。非古典的 Wnt シグナル経路(Non-canonical Wnt シグナル)はこのような細胞集団の移動を制御していますが、その詳細な分子メカニズムはわかっていませんでした。

今回、名古屋大学大学院医学系研究科(研究科長・高橋雅英)腫瘍病理学分野 高岸麻紀(たかぎしまき) 研究員、同 高橋雅英(たかはし まさひで) 教授らを中心としたグループは、この Non-canonical Wnt シグナルが制御する細胞移動の分子メカニズムを解明し、その研究成果が、英国科学雑誌「Nature Communications」(英国時間 2012年5月29日付電子版)に掲載されました。

本研究によって、Non-canonical Wnt シグナルにおいては、Daple が足場タンパク Dvl と、タンパク質リン酸化酵素 aPKC の結合を促し、低分子量 G タンパク質 Rac を活性化する、という分子メカニズムを示しました。このシグナルによって細胞は移動方向へ向けて突起を伸ばし、移動できることがわかりました。

さらに、このシグナルによる細胞集団の移動は皮膚の傷の回復に重要であることが、Daple 遺伝子改変マウスの解析で明らかになりました。Daple を失ったマウスは、通常のマウスに比べて傷の回復が遅かったのです。Daple は皮膚組織において、表皮細胞と真皮繊維芽細胞の損傷部位への移動を調節して、傷の回復に寄与している可能性が示唆されました。

細胞移動をもたらす Non-canonical Wnt シグナルは、胃がんの転移や前立腺がんの進行に関与することが知られています。本研究では、この Non-canonical Wnt シグナルの分子メカニズムを解明できたことから、傷の治癒以外にも、がんの浸潤や転移を抑える新しい治療法の開発につながることを期待されます。

1. 背景

生体内では細胞集団が移動することで、発生時期には器官形成がもたらされる一方、がんの広がり(浸潤や転移)が引き起こされるメカニズムになっています。Non-canonical Wnt シグナルは低分子量 G タンパク質の Rho や Rac を活性化してこの細胞集団の移動を制御していますが、その詳細な分子機構は不明で

した。特に Rac を活性化する分子メカニズムは解明されていません。また、皮膚の創傷治癒(傷の回復)過程において、Non-canonical Wnt シグナルを刺激する Wnt タンパク質が発現誘導されることが知られていましたが、そのシグナル作用は示されていませんでした。本研究では、Daple が Non-canonical Wnt シグナルの Rac 活性化を調節することを示し、このシグナルが創傷治癒に重要であることを明らかにしました。

2. 研究成果

・Non-canonical Wnt シグナルの分子メカニズムを解明

細胞内に Daple タンパクを過剰に発現させると、足場タンパク Dvl と、タンパク質リン酸化酵素 aPKC の結合を促進し、それによってタンパク質リン酸化酵素 aPKC が活性化され、低分子量 G タンパク質 Rac を特異的に活性化しました。逆に Daple タンパクの発現を抑制させた場合、Wnt 刺激で誘導される Dvl と aPKC の結合や Rac の活性化が阻害されました。

これらの結果により、Wnt 刺激後に Daple が Dvl と aPKC の結合を促進し、それによってもたらされる aPKC 活性によって Rac を活性化していることが示唆されました。

・Non-canonical Wnt シグナルによる細胞集団の移動を調節する分子を提案

Non-canonical Wnt シグナルで誘導される細胞集団の傷口への移動を評価(Wound healing assay)すると、Daple によって先導細胞(傷口への移動を先導する細胞)の先導端に突起(ラメリポディア)が形成されました(図1)。Daple がないと、ラメリポディアの形成が失われたのです。

これらの結果から、Non-canonical Wnt シグナルがもたらす細胞集団の移動において、Daple が Rac を活性化して先導端にラメリポディアを形成させているというモデルを提案しました(図2)。

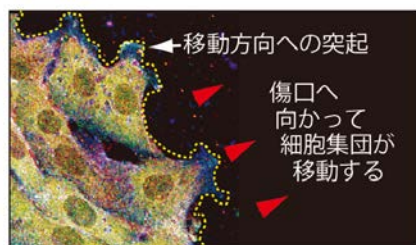


図1. 細胞集団が移動している様子

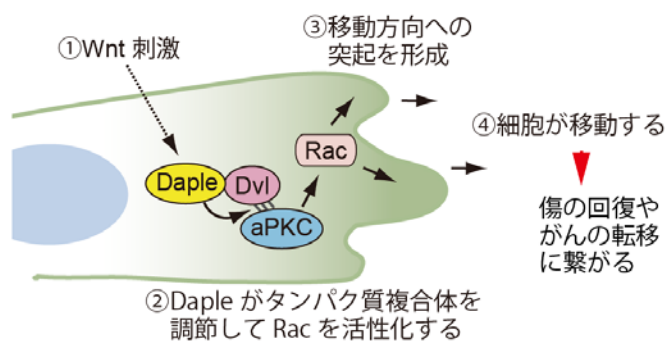


図2. 細胞集団が移動する分子メカニズム

・Daple が傷の治癒に関わることを証明

最後に、皮膚の傷の回復過程で見られる皮膚組織の細胞集団の移動を解析しました。Daple 遺伝子改変マウス(Daple タンパク質の発現を失ったマウス)は、通常マウスに比べて皮膚の傷の治癒が遅かったのです(図3)。Daple は皮膚組織の中でも表皮細胞と真皮の繊維芽細胞に発現しており、Daple 遺伝子改変マウスからこれらの細胞を分離して培養すると、Rac の活性化や細胞集団の移動能が低下していました。Daple を欠いたこれらの細胞では、Wnt 刺激で誘導される細胞の移動が抑制されていました。

これらのことから、皮膚の傷の治癒において、Non-canonical Wnt シグナルが表皮細胞と繊維芽細胞の移動を制御していることが示されました。また、Daple が Non-canonical Wnt シグナルの Rac の活性化をもたらすことで、傷の治癒を促している可能性が示唆されました。

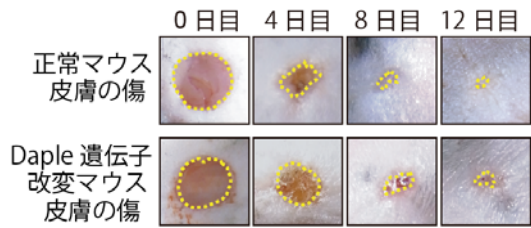


図 3. Daple 遺伝子改変では傷の治癒が遅い

3. 今後の展開

細胞移動をもたらす Non-canonical Wnt シグナルは、Wnt の過剰な発現によって胃がんの転移や前立腺がんの進行に関与することが知られています。Daple はこの Non-canonical Wnt シグナルによる細胞移動を制御しているので、がんの進行を調節している可能性があります。そのため、本研究は傷の治癒だけでなく、がんの浸潤や転移を抑える新しい治療法の開発につながることを期待されます。