

## 微生物病研究所・細胞制御分野

<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/cellreg/>

連絡先：三木裕明

06-6879-8293/8294

hmiki@biken.osaka-u.ac.jp

### がんの悪性化、浸潤の分子機構

がんの大半は互いに強固に接着した上皮組織に由来している。さまざまながん関連遺伝子に変異を積み重ねて正常な上皮細胞が悪性化して周辺組織へ浸潤したり、さらには血管を介して他臓器へと転移する。大腸がんの大半は、*APC* 遺伝子の変異による上皮細胞の過増殖、粘膜組織内でのポリープ形成が出发点と考えられている。しかし、その後起こる浸潤や転移など3次元組織構築の中での上皮細胞の形質変化の仕組みはよく分かっていない。私たちの研究室では、大腸がんの転移巣など悪性度の高いがん組織で特異的に高発現する PRL の機能解析から、 $Mg^{2+}$  トランスポーター CNNM4 の機能障害が浸潤過程に重要なステップであることを見つけた。この PRL/CNNM4 によって駆動されるがん悪性化の仕組みを、マウスなどの実験動物や哺乳動物系の培養細胞などを用いて解析している。

### 現在の主な研究テーマ

#### 1) CNNM4 欠損による腸上皮細胞の異常の解析

CNNM4 は正常な腸の上皮細胞に強く発現するが、その遺伝子を欠損させたマウスでは粘膜層内に留まっている腫瘍が基底膜を破って浸潤して悪性化する。この CNNM4 欠損マウスの腸上皮では増殖性の細胞が増加しており、細胞分化にも部分的に異常が見られた。また腸上皮の幹細胞マーカーである *Lgr5* の発現上昇も見られ、CNNM4 欠損が幹細胞性を強めている可能性が考えられた。この分子機構やがん悪性化における重要性を明らかにするため、生体内での腸上皮の組織構築を維持した状態で培養できるオルガノイド培養系を用いて、幹細胞性や増殖・分化の異常について解析を進めている。

#### 2) PRL 高発現細胞での pH 応答性の変化と浸潤運動の解析

上皮細胞モデルとして汎用される MDCK 細胞で PRL を誘導発現させると、通常の pH 環境での増殖性が著しく低下し、弱酸性環境で活発に増殖するようになった。悪性化したがん組織はエネルギー代謝の変化により弱酸性化していることが古くから知られており、この PRL による「酸性適応」はがん細胞の選択的な増殖に寄与していると考えられる。また3次元培養系でその挙動を調べると、PRL 高発現細胞を先頭に上皮組織体が伸長してゆく様子が見られ、浸潤運動における重要性も示唆された。このようなさまざまな培養系を用いた解析手法を駆使して、ヒト悪性がんでは頻繁に見られる PRL 高発現の重要性について追究している。

#### 3) 線虫を用いた PRL/CNNM ファミリーの解析

PRL/CNNM の基本的な生物学的機能を明らかにするため、多細胞生物モデルとして知られる線虫 *C. elegans* を用いた機能解析を進めている。CNNM ファミリー遺伝子の多重変異体で、生殖巣の発生異常、寿命の短縮、脂肪の過剰な蓄積、など個体レベルでの表現型が見られ、また活性酸素種 (ROS) が顕著に増加していた。一方、PRL 変異体ではリソソーム形成に異常が生じており、哺乳動物の培養細胞で見られたリソソーム異常との関連性も示された。これらの表現型を利用して PRL/CNNM の進化的に保存された基本機能を探ると共に、機能的に関連する遺伝子の探索を行いがん悪性化に寄与するシグナルネットワークを明らかにするべく解析を進めている。

### 最近の関連論文

*EMBO Rep.* 17, 1890–1900 (2016); *PLoS Genet.* 12, e1006276 (2016); *J. Clin. Invest.* 124, 5398–5410 (2014); *PLoS Genet.* 9, e1003983 (2013)

### メンバー (2018 年度)

教授 1、准教授 1、助教 1、博士研究員 1、実験・事務補佐員 2、大学院生 8、学部生 2