

大学紹介

講座・施設

入試情報

教育
学生支援

研究
産学官連携

国際交流

社会連携

最新研究の紹介

Epithelial membrane protein 1は、copine-III、Rac1を介して細胞運動を亢進させ、がんの転移を促進する

論文タイトル

Epithelial membrane protein 1 promotes tumor metastasis by enhancing cell migration via copine-III and Rac1.

掲載誌

Oncogene. 2018

doi: [10.1038/s41388-018-0286-0](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0286-0)

執筆者

Ahmat Amin MKB, Shimizu A, Zankov DP, Sato A, Kurita S, Ito M, Maeda T, Yoshida T, Sakaue T, Higashiyama S, Kawauchi A, Ogita H

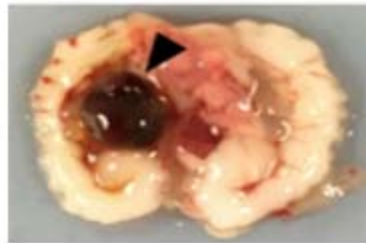
概要

現在の日本において死因のトップはがんであり、約30%を占めます。さらに、がん死のうち80～90%はがんの転移が原因です。したがって、がんの転移を阻止することができれば、がんによる死亡の大半は回避できると考えられます。

本研究では、がんの転移の初期段階である「がん細胞が原発巣から逸脱・遊離して周囲の組織（間質）に浸潤する段階」に着目しました。がん細胞が間質細胞と接触する状態を模倣する実験系を構築し、DNAマイクロアレイを用いて全遺伝子の発現状況を網羅的に調べました。その結果、細胞表面に存在する細胞膜4回貫通型タンパク質Epithelial membrane protein 1（EMP1）の発現量が、がん細胞において3倍以上増加していました。そこで、EMP1を多く発現する前立腺がん細胞（EMP1高発現LNCaP細胞）を作製し、このがん細胞をマウスの前立腺に移植すると、リンパ節や肺への転移が生じました（図1）。一方、親株のLNCaP細胞を移植した場合は、他臓器への転移は見られませんでした。また、ヒト前立腺がん組織サンプルでの解析も行い、グリーンスコアが高い前立腺がんでは、グリーンスコアが低い前立腺がんと比較して、EMP1の発現が有意に増加していることを発見しました（図2）。

次に、がんの転移に重要な細胞運動能について検討しました。その結果、EMP1高発現LNCaP細胞は、EMP1低発現LNCaP細胞と比較して、細胞運動が亢進しており、EMP1はがん細胞の運動能を顕著に上昇させていました。さらに、運動能の上昇に関わる細胞内シグナル伝達機構を検討するため、EMP1の細胞内部位に結合する分子を質量分析法により探索したところ、Copine-IIIという分子を同定できました。詳細な解析により、EMP1はCopine-IIIと結合することで、細胞内でチロシンキナーゼSrc、グアニンヌクレオチド交換因子Vav2、低分子量Gタンパク質Rac1を活性化させて、がん細胞の運動能を上昇させていることを解明しました（図3）。

マウス前立腺



マウス肺

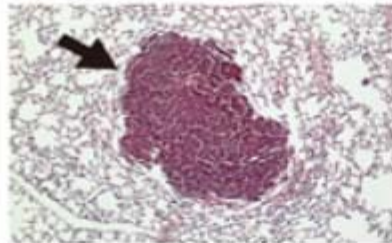
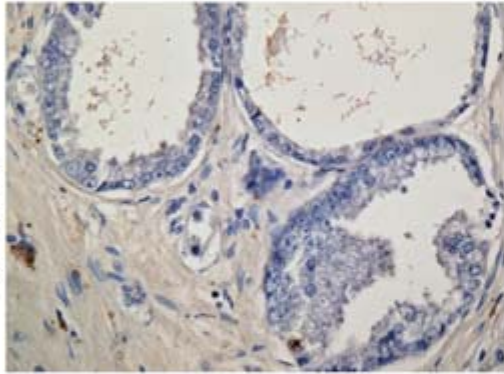


図1 EMP1を高発現するLNCaP細胞を前立腺に移植した後に形成された腫瘍 (左: 矢頭) と、肺への転移巣 (右: 矢印)

低グリーソンスコア
前立腺がん



高グリーソンスコア
前立腺がん

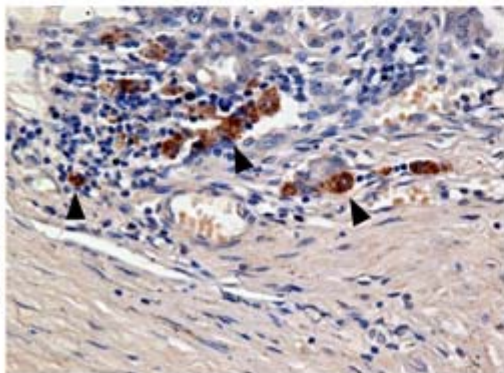


図2 高グリーソンスコアの進行した前立腺がんでは、EMP1 (茶色: 矢頭部分) が多く発現

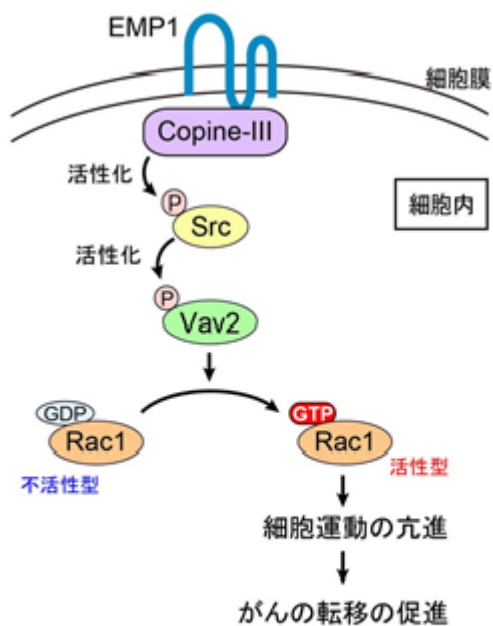


図3 EMP1によるがんの転移の促進機構

