

令和元年12月3日

がん細胞が歩くメカニズムの一端を解明  
～癌の転移、浸潤制御の為の新たな治療標的として期待～

癌治療の難しさの一つに、臓器内での浸潤や別の臓器への転移の為、癌の存在範囲が広がることが挙げられます。こうした浸潤、転移は、癌細胞がよく移動する（歩く）という特性（細胞運動能）に基づきます。そのため細胞運動能のメカニズムの解明は、浸潤、転移の制御法開発のための重要な基盤になると考えられてきました。

細胞は歩く際、RAC1 など small GTPase と呼ばれる因子を活性化し、細胞骨格と呼ばれる細胞の骨組み蛋白群を再構成することで、細胞膜の形状を変化させ、細胞進行方向への駆動力を生み出しています。これまで国内外の多くの研究者が癌細胞の細胞運動能に関わる様々な RAC1 活性化因子を同定してきましたが、癌細胞がどのように歩く方向を保ち、効率的に駆動力を生み出しているのかは十分解明されていませんでした。

このたび、愛知医科大学医学部病理学講座の伊藤秀明助教、笠井謙次教授らの研究グループは、京都大学大学院医学研究科病態生物医学 松田道行教授との共同研究により、癌細胞において RAC1 活性化因子を細胞先進部に集積させ、効果的な細胞骨格再構成と細胞運動能を生み出すのに必須な蛋白を世界に先駆け同定しました。

## I. 研究の背景、概要と成果

SCL/TAL1 Interrupting Locus (STIL) は、生まれながらにして脳の発達が障害され頭部が小さくなる「小頭症」の原因遺伝子の一つです。一方、STIL は膵臓癌、大腸癌、乳癌など多様な癌種で発現増加していますが、その意味は十分明らかにされていませんでした。

研究グループは人工的な培養状態にある癌細胞が移動する（歩く）際、STIL 蛋白が細胞先進部に集積することに気付きました（図1）。そこで同部への集積と細胞運動能への関与が知られていた RAC1 活性化因子 ARHGEF7 及びリン酸化酵素 PAK1 との関係調べたところ、ARHGEF7、PAK1 と STIL の3者は coiled-coil (CC) ドメインと呼ばれる短い蛋白領域を介して複合体を形成することが判明しました。

また RNA 干渉法\*を用いて STIL 蛋白を人工的に失わせた癌細胞では、細胞先進部への ARHGEF7-PAK1 集積や ARHGEF7 による RAC1 活性化、さらには細胞骨格再構成が阻害され、細胞運動能が著減しました。一方、同様の方法で ARHGEF7 蛋白を喪失させると、PAK1 と共に STIL の細胞先進部への集積が阻害されることから、STIL による ARHGEF7-PAK1 の細胞先進部への集積と細胞運動能亢進は正のフィードバック制御を受けていることが分かりました（図2）。

さらに欧米の患者検体を用いたデータベース解析では STIL 発現増加と乳癌転移あるいは大腸癌再発が相関することから、STIL の標的とした治療法が可能となれば、癌細胞の細胞運動能を抑制し、癌の浸潤や転移、再発を制御できる可能性が示唆されました。

注釈 \*RNA 干渉法：蛋白質合成のひな形となるメッセンジャーRNA (mRNA) に相補的な配列を持つ一本鎖 RNA およびその逆鎖 RNA からなる二本鎖 RNA を人工的に合成し、細胞に導入する実験手法。  
これにより細胞内で目的とする蛋白質の合成を阻害することができる。

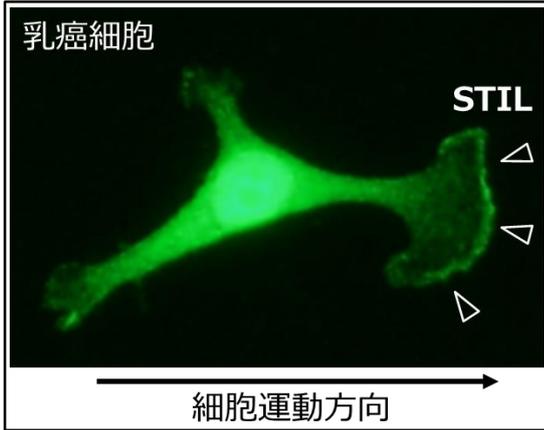


図1 培養乳癌細胞における STIL 蛋白の局在

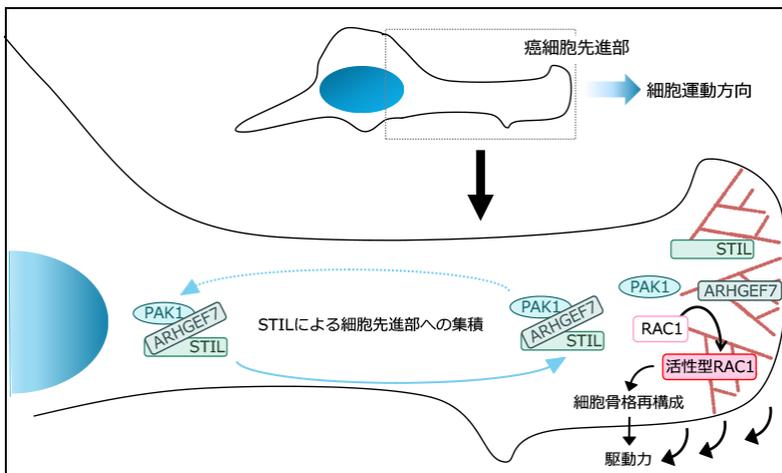


図2 STIL による ARHGEF7-PAK1 の細胞先進部への集積 (概念図)

## II. 今後の展開

浸潤、転移のメカニズム解明とその制御法開発は、癌根治のため重要な研究課題です。今回の研究成果により判明した STIL による細胞運動能亢進は、STIL と ARHGEF7-PAK1 の CC ドメインを介する複合体形成に基づきます。

そのため、STIL の機能、特に CC ドメインを塞ぐ物質が同定できれば、STIL と ARHGEF7-PAK1 複合体を離断させ、STIL 依存性の癌細胞運動能の抑制、ひいては浸潤や転移、再発を制御できる可能性が示唆されます。

## III. 研究成果の公表

本研究成果は、令和元年11月21日（米国時間）、がん研究専門誌 Oncogene オンライン版として掲載されました（Oncogene (2019) doi:10.1038/s41388-019-1115-9）。

論文タイトル：

Indispensable role of STIL in the regulation of cancer cell motility through the lamellipodial accumulation of ARHGEF7-PAK1 complex  
 (ARHGEF7-PAK1 複合体のラメリポディア集積を介した癌細胞運動能制御に於ける STIL の役割)

著者：

伊藤秀明（愛知医大）、角田拓実（愛知医大）、陸美穂（愛知医大）、稲熊真悟（愛知医大）、猪子誠人（愛知医大）、村上秀樹（愛知医大）、池田洋（愛知医大）、松田道行（京都大）、\*笠井謙次（愛知医大）（\*責任著者）

**【本研究成果のポイント】**

多くの癌細胞で発現増加している STIL が、

- (1) ARHGEF7-PAK1 と複合体を形成し、
- (2) ARHGEF7-PAK1 の細胞先進部への集積と RAC1 活性化、細胞骨格再構成を介して、
- (3) 癌の細胞運動能に必須であることを見出しました。

これらの結果、STIL が癌の有効な治療標的になり得る可能性を示唆しました。

**IV. 研究者から一言**

これまでに当研究グループは、STIL が Hedgehog と呼ばれる癌細胞増殖シグナルの細胞内伝達に必須であることを報告してきました (Kasai K, et al. Cancer Research 2008)。今回の研究から STIL は単に細胞増殖のみでなく、癌の細胞運動能といった複雑な現象の鍵分子であることが判明しました。未だ STIL の生体内機能の全容は解明されていませんが、STIL を制御する創薬や物質の探索にも挑戦して、癌の制御に繋がる研究を進めてゆきたいと考えています。

本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費助成事業、文部科学省科学研究費助成事業・新学術領域研究「先端バイオイメージング支援プラットフォーム」「Resonance Bio」、公益財団法人日本膵臓病研究財団研究助成金の支援を受けました。

**研究内容に関するお問い合わせ**

愛知医科大学医学部病理学講座 笠井謙次 (教授)

Tel: 0561-62-3311 (代表)、Fax: 0561-61-2350

e-mail: [kkasai@aichi-med-u.ac.jp](mailto:kkasai@aichi-med-u.ac.jp)

**報道に関するお問い合わせ**

愛知医科大学 庶務課

Tel: 0561-61-5396、Fax: 0561-62-6690

e-mail: [syomu@aichi-med-u.ac.jp](mailto:syomu@aichi-med-u.ac.jp)