

Src がん初期シグナルを制御する microRNA の役割

愛知県がんセンター研究所・感染腫瘍学部

部長・小根山千歳

最初に同定されたがん原遺伝子産物である c-Src は、非受容体型チロシンキナーゼであり、正常な細胞内シグナル伝達において重要な役割を担っている。その一方で、多くのヒトのがんにおいてその発現量や活性が亢進しており、がん形質発現に深く関与することが示唆されている。しかしながら、ヒトがんにおいて、c-Src 自体には変異がほとんど見られない。従って c-Src の制御メカニズムの破綻ががん化に寄与すると考えられているが、その詳細なメカニズムは未だに不明な点が多く残っている。これまで私は、独自の c-Src がん化モデル系を開発し、様々な観点から c-Src によるがん進展メカニズムを見直し、シグナルのファインチューナーとして知られる microRNA が、c-Src がん形質発現の重要な制御因子であることを見出してきた。しかし、c-Src によるがん化初期シグナルを制御する microRNA の役割や microRNA 自身の発現制御メカニズムについては不明なままである。そこで本研究では c-Src 誘導発現系を用いることにより、c-Src 活性化初期において発現変動する microRNA のがんにおける役割とその発現制御メカニズムを明らかにすることにより、microRNA を介した Src がんシグナル制御の統合的理解を目指すことを目的として研究を行った。

これまでに作製した c-Src 誘導発現系を用いた解析から、まず miR-X (publish 前のため、番号は未記載) が c-Src 活性化に伴い早い段階において減少することを見出した。加えて miR-X は c-Src の活性が高い大腸がんの患者検体において顕著に発現減少していることを明らかとした。これらの結果から miR-X の発現減少が実際のヒトのがんの進展において重要であることが示唆された。この miR-X は、大腸がん細胞株に導入すると足場非依存的増殖能及び浸潤能などがん形質を顕著に抑制した。さらに miR-X のがん形質抑制作用は、Src ファミリーや Src 基質などを標的とすることにより発揮されることを見出した。これらのことから、miR-X は、c-Src の活性化初期に減少することで、Src によるシグナルネットワークに関わるタンパク質群の発現を上昇させ、c-Src によるがん化シグナルを増幅する可能性が示唆された。

さらに c-Src 活性化初期において発現が減少する miR-27b の解析も続行した。miR-27b

は大腸・肺・前立腺・乳がん等で発現低下が見られることが知られており、特に悪性度が増すと共にその発現も顕著に減少することをデータ解析によって明らかとした。また miR-27b は Src 活性化に伴い、その下流の PI3K 経路を介して発現抑制されることを見出した。miR-27b の強制発現はヒト大腸がん細胞の腫瘍増殖に加え、細胞接着・浸潤を抑制した。後者の作用は、miR-27b が paxillin の発現を抑制したことによる。Paxillin は細胞接着斑形成の重要な分子であり、インテグリンを介した細胞接着により Src や FAK によってリン酸化され、アダプターとして機能し細胞内へシグナルを伝達するとされている。また paxillin は様々ながん種において機能が亢進し悪性化に関与することが知られている。これらの研究から、Src 活性化に伴い PI3K 経路が活性化したがんにおいて、miR-27b の発現低下による paxillin の発現亢進が起こり、それが細胞接着斑を介した Src 活性化をさらに促進するというメカニズムが示唆された。

これら Src 活性化に伴う miRNA の発現低下は細胞接着斑を形成する複数の分子の制御破綻に繋がり、インテグリンを介した Src 活性化及び細胞接着斑から発信されるがんシグナルの亢進によってがん進展を加速すると考えられる。

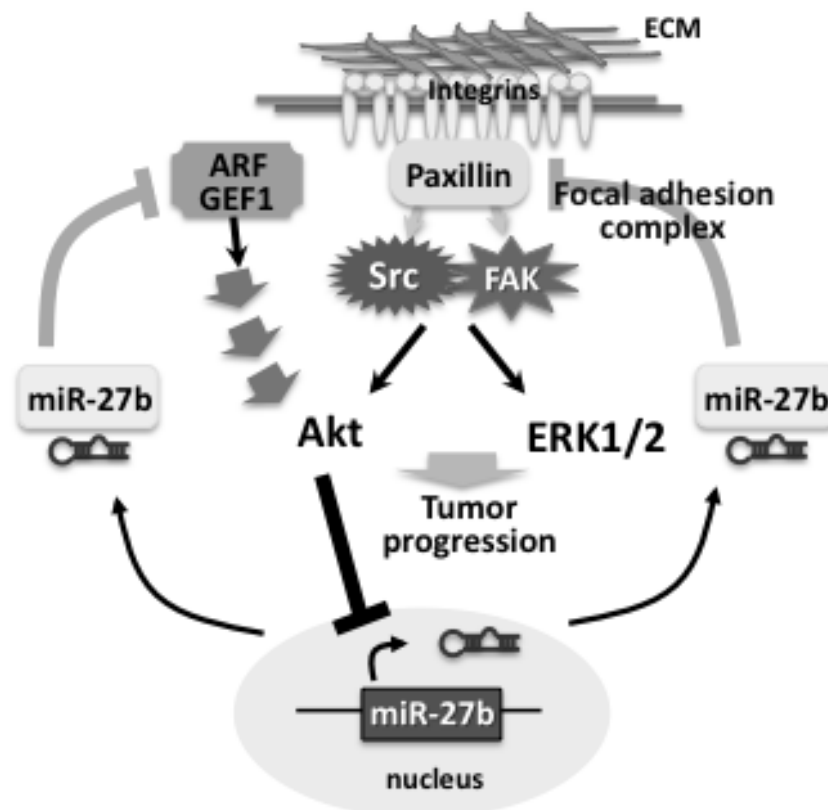


図1. miR-27b による細胞接着斑形成制御と Src がんシグナル