

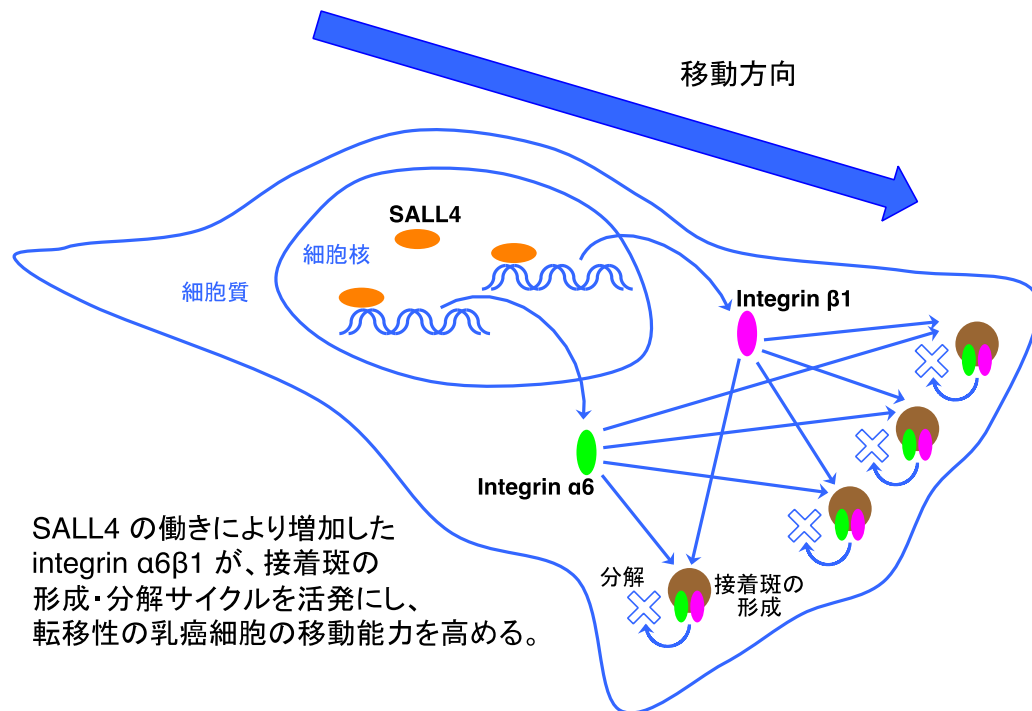
乳がん細胞の転移を促進する新たなメカニズムの解明 —SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系による移動能力の亢進—

概要

がんはしばしば体の他の部位へ転移します。転移に至るにはがん細胞が移動する能力を高める必要がありますが、そのメカニズムはよくわかっていません。京都大学大学院医学研究科の伊東潤二特定助教、戸井雅和教授らの研究グループは、京都大学再生医科学研究所の飯田敦夫助教、瀬原淳子教授との共同研究で、転移しやすい乳がんの細胞では、遺伝子の発現を制御する転写因子 SALL4 が細胞と細胞外基質の接着に関わる遺伝子 integrin $\alpha 6$ と integrin $\beta 1$ の発現を増大させることで高い移動能力を持つことを発見しました。加えて、ゼブラフィッシュの稚魚へ乳がん細胞を移植したところ、今回発見した仕組みが実際の生物の体の中でもがんの転移を促進させることを確認しました。

SALL4 の高発現とがんの転移は大腸がんでも報告があるため、今回発見したメカニズムが様々ながんの転移にも関わっているのか、今後研究を進めていきたいと考えています。また、SALL4 や integrin $\alpha 6$ 、integrin $\beta 1$ を転移性の乳がんのマーカーや転移抑制の標的として利用することで、実際の治療法確立への貢献も期待されます。

本研究は 10 月 20 日、*Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research* に掲載されました。



転移性乳がん細胞で、SALL4 によって移動能力が向上するメカニズム

1. 背景

がん細胞は転移により、体内の様々な組織・臓器に拡がり機能を阻害します。転移が健康を著しく害することから、その仕組みを明らかにし抑制する研究が求められています。細胞レベルでは、がん細胞が転移するには移動する能力を高める必要があります。しかし、どのような分子が、どのようにして、転移性のがんの高い移動能力を与えているのか、不明な点が多く残っています。もし、それが解明され

れば、その知見は、将来、転移を標的とした治療に寄与すると期待されます。

転写因子は、遺伝子の発現を調節して、細胞の性質を変化させる分子です。転写因子 SALL4 は、主に細胞増殖の活性化を通してがんを悪性化させることが知られていました。また、これまでの報告では SALL4 が乳がんなどの固形がんの転移を促進させることが示唆されてきました。しかし、SALL4 がどのように転移を促進させるのか、そのメカニズムは不明なままでした。

がん細胞の移動能力を高める分子として、integrin が知られています。Integrin は α と β のサブユニットがあり、細胞膜上でそれらが対になることで細胞と細胞外基質との接着に働きます。接着で活性化し、細胞内で接着斑複合体の形成・分解サイクルを活発にさせ、細胞の移動能力を高めます。

本研究は、転移性の乳がん細胞株で、転写因子 SALL4 の働きを詳しく調べました。そして、SALL4 が integrin の発現を増大させがん細胞の移動能力を高め、その結果、転移が促進されることを明らかにしました。

2. 研究手法・成果

転移における SALL4 の働きを調べるために、転移性乳がんの細胞株で SALL4 の発現抑制実験を行いました。まず、細胞の形態を観察したところ、SALL4 の抑制により、紡錘形の細胞が円形へと変化することを見つけました。次に、この変化は移動能力の低下と関連することが知られているため、移動能力を調べました。そして、SALL4 抑制により、移動能力が低下することを見出しました。この結果は、SALL4 が転移性乳がんの移動能力を高めていることを意味しています。

SALL4 は、転写因子として遺伝子の発現をコントロールすることから、SALL4 に制御され、細胞移動に関わる遺伝子の探索を行いました。そして、遺伝子発現解析により候補遺伝子を挙げ、それらの発現抑制実験での検証により、integrin $\alpha 6$ 遺伝子と integrin $\beta 1$ 遺伝子をつきとめました。

次に、転移性乳がんの細胞株に、integrin $\alpha 6 \beta 1$ の過剰発現を導入し、SALL4 抑制による形態の変化と移動能力の低下が回復するかどうかを調べました。そして、それらの回復が見られたことから、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系が、乳がん細胞の移動能力の亢進に働いていることが明らかになりました。

Integrin に制御される接着斑の形成・分解サイクルが、細胞を移動させることから、接着斑の蛍光イメージング実験を行い、その挙動を解析しました。その結果、転移性乳がん細胞では活発な形成・分解サイクルが、SALL4 抑制細胞では停止していました。このことから、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系が接着斑の形成・分解サイクルを活発にさせ、転移性の乳がん細胞の移動能力を高めていることが示されました。

最後に、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系が生体内での転移を促進するかどうかを、小型魚類ゼブラフィッシュの稚魚への乳がん細胞移植実験で調べました。そして、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系が転移を高めていることを明らかにしました。

以上の結果より、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系が、がん細胞の移動能力を高め、転移を促進していることが明らかになりました。SALL4 は、がん細胞のみでなく、胚性幹細胞や個体発生時の細胞でも発現し、様々な役割を担う転写因子です。本研究のがん転移における知見は、SALL4 という重要な転写因子の理解に貢献したと考えられます。一方、integrin ががんの悪性に関わることは知られていましたが、その発現を増大させる分子は不明でした。本研究により、SALL4 がその 1 つであることが示されました。また、本研究により、SALL4 高発現の腫瘍は高い転移能を有しますが、そのメカニズムの一端が解明され

ました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、乳がんを対象に行いましたが、SALL4 高発現と高転移率の関係は、大腸がんでも報告があります。また、SALL4 の高発現は、様々ながん種で報告されています。このことから、本研究で明らかにした SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系は、様々ながん種で転移の促進に関わっている可能性があります。

本研究で、SALL4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ 系による転移の促進が示されたことから、SALL4 や integrin $\alpha 6 \beta 1$ が、転移性の乳がんの診断マーカーとして利用できると考えられます。また、それらの分子が、転移抑制の標的となると考えられます。さらに、今後、SALL4 の発現を高めているメカニズムが解明されれば、がんが転移能を高める仕組みがより詳しく分かり、新たながん治療法の確立に貢献すると期待されます。

<論文タイトルと著者>

タイトル： The Sal-like 4 - integrin $\alpha 6 \beta 1$ network promotes cell migration for metastasis via activation of focal adhesion dynamics in basal-like breast cancer cells

著者： Junji Itou, Sunao Tanaka, Wenzhao Li, Atsuo Iida, Atsuko Sehara-Fujisawa, Fumiaki Sato, Masakazu Toi

掲載誌： *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research*