

2024年2月19日

報道関係者各位

北里大学

## がん細胞が進行方向を決める仕組みを解明

### 【研究成果のポイント】

- ① がん細胞が上皮成長因子(EGF)の方向に向かって運動する仕組みを明らかにしました。
- ② がん細胞がEGFを受容すると、その下流でRSKとGSK3というリン酸化酵素(キナーゼ)<sup>(※1)</sup>によってFilGAP<sup>(※2)</sup>がリン酸化されることを世界で初めて明らかにしました。
- ③ このFilGAPのリン酸化は、がん細胞が移動する際に作る「仮足」と、移動する際の足場となるコラーゲン繊維との「接着」の制御に重要であることを明らかにしました。
- ④ FilGAPのリン酸化による細胞の「仮足」と「接着」の制御は、がん細胞がコラーゲン繊維中をEGFの方向に向かって運動する際の「方向決定」と「移動速度」の制御に重要であることを明らかにしました。
- ⑤ 本研究の成果は新たながんの浸潤転移の制御に向けた治療戦略の開発へと繋がることが期待されます。

### 【概要】

北里大学理学部生物科学科の堤 弘次講師らのグループは、がん細胞が上皮成長因子の方向に運動する新たな仕組みを明らかにしました。がん細胞は遺伝子の変異することによって運動能を獲得することで、細胞外基質の中を浸潤し、他の臓器に転移します。上皮成長因子受容体は様々ながんで活性化しており、これががん細胞の異常な増殖能や運動能の獲得に寄与していると考えられています。しかし、上皮成長因子受容体の下流で、運動が促進する仕組みはまだ未解明の点が多く残されています。今回、FilGAPと呼ばれるタンパク質が、EGFシグナル伝達経路の下流でリン酸化されることを世界で初めて明らかにしました。そして、このリン酸化を阻害するとがん細胞がEGFの方向に向かって運動できなくなることを発見しました(図1)。

本研究成果は、2024年2月9日(金)に、米国電子科学雑誌「PNAS Nexus」にオンライン掲載されました。

### 【背景】

細胞運動は個体形成、傷の修復、免疫応答から、がん細胞の浸潤・転移まで、生命の一生を通じて大切な細胞の仕組みです。細胞が特定の方向に向かって移動する仕組みの一つとして走化性が知られております。走化性は細胞が小さな化学物質を感知してその方向に向かって移動する現象で、細胞は「仮足」と呼ばれる細胞の足を、化学物質の方向に伸ばして移動します。走化性はアメーバや免疫細胞ではその仕組みがよく調べられていますが、がん細胞が走化性を示す仕組みはよく分かっていませんでした。

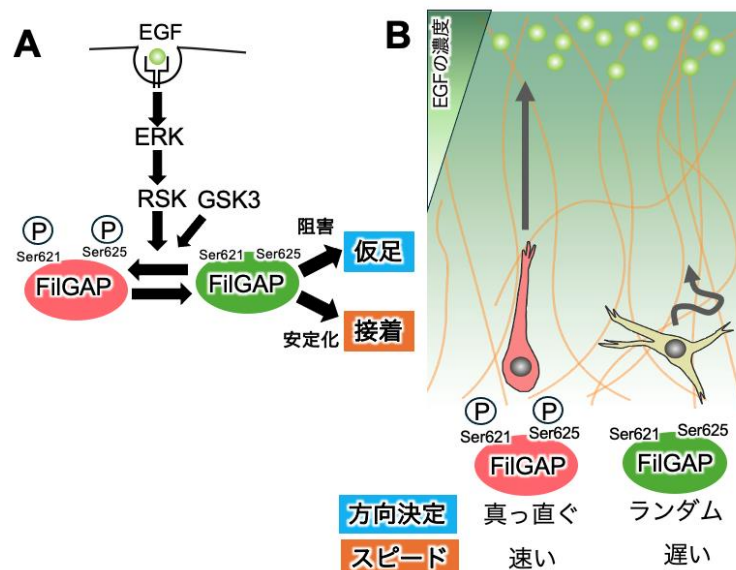
## 【研究内容と成果】

今回、研究グループは、ARHGAP24 遺伝子産物である FilGAP が、細胞が EGF を受け取った後に、細胞内シグナル伝達<sup>(※3)</sup>を通じて、タンパク質リン酸化酵素である RSK と GSK3 によって順番にリン酸化されることを発見しました。がん細胞が EGF を受け取ると、細胞に仮足が作られます。しかし、FilGAP がリン酸化されないようにすると、仮足が作られなくなりました (図2)。また、がん細胞が EGF を受け取ると、細胞が移動する際の足場となるコラーゲンと接着するための「接着斑」と呼ばれる構造が少なくなりました。ところが、FilGAP がリン酸化されないようにすると、細胞が EGF を受け取っても接着斑が減りませんでした (図2)。上皮がん細胞は身体の中では、結合組織中のコラーゲン繊維の中を移動します。今回、この身体の中をがん細胞が移動する様子をシャーレの中で再現し、がん細胞が EGF に向かってコラーゲン繊維中を運動する様子を観察しました。そして、FilGAP のリン酸化による「仮足」と「接着」の制御が、がん細胞がコラーゲン繊維中を EGF の方向に向かって運動する際の「方向決定」と「移動速度」の制御にそれぞれ重要であることが明らかとなりました (図3)。

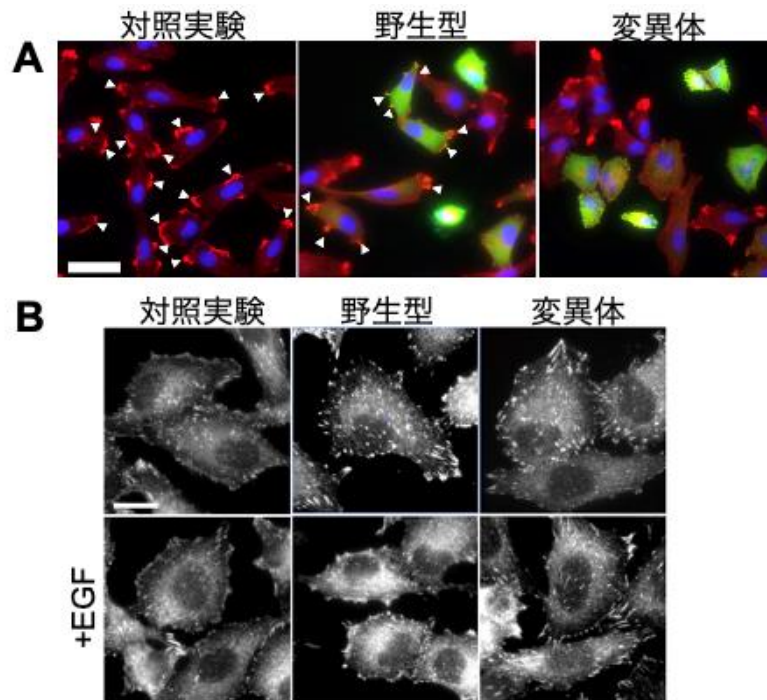
## 【今後の展開】

今回、がん細胞が上皮成長因子に向かって運動するために FilGAP のリン酸化が必要であることを明らかにしました。しかし、FilGAP のリン酸化が実際にどのようながんでは起こっているかはまだ分かっていません。今後、どのようながんでは FilGAP のリン酸化が起こっているかを明らかにし、そのリン酸化を阻害することで、がん細胞の浸潤・転移を防ぐ方法の開発に繋がることを期待されます。また、がん患者で FilGAP のリン酸化を調べることで、がんの進行状態を調べるマーカーの開発へと繋がることも期待されます。

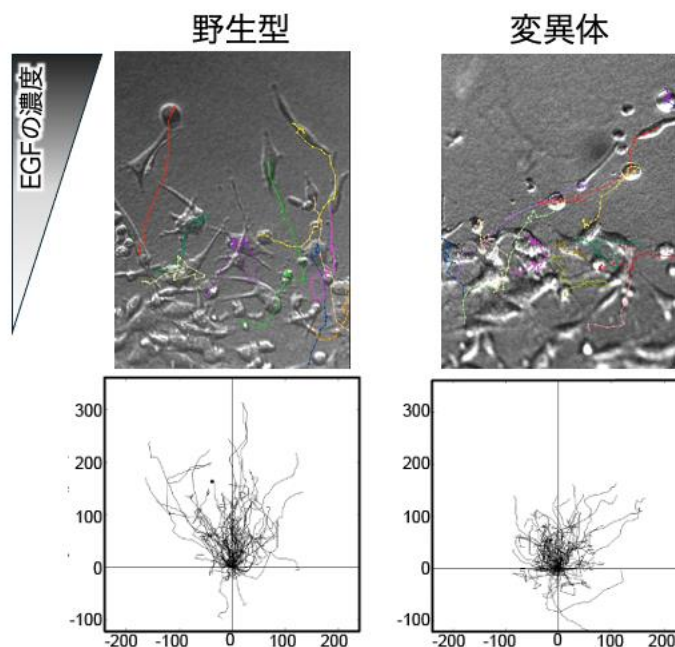
## 【参考資料】



【図1】本研究の概略。A. 本研究で発見した FilGAP がリン酸化される経路と、その仮足と接着に与える影響。B. FilGAP のリン酸化ががん細胞の走化性に与える影響。FilGAP がリン酸化されると、EGF の方向に仮足を伸ばし続け、コラーゲン繊維との接着が弱いため、真っ直ぐに速く EGF の方向に運動しました。FilGAP がリン酸化されないようにすると、コラーゲン繊維に強く接着し、仮足を長時間維持することが出来ないため、EGF の方向に向かって進まず、ゆっくりと運動を行いました。



【図2】 A: がん細胞に EGF を処理すると、細胞に仮足が作られるが(白矢頭)、リン酸化されない変異型 FilGAP を発現させた細胞(緑)では仮足が作られませんでした。B: 細胞に EGF を処理すると接着斑が減少しますが、リン酸化されない変異型 FilGAP を発現させた細胞では接着斑が減少しませんでした。



【図3】 野生型およびリン酸化されない変異型 FilGAP を発現させたがん細胞の走化性実験。色付きの線は細胞の運動の軌跡、下の図は各細胞の運動の開始点を揃えた時の運動の軌跡を表しています。野生型を発現させた細胞は真っ直ぐに EGF の方向に向かって移動しましたが、変異体を発現させるとランダムに移動し速度も低下しました。

### 【論文情報】

- ・ 掲載雑誌名：PNAS Nexus
- ・ 論文名：RSK/GSK3 mediated phosphorylation of FilGAP regulates chemotactic cancer invasion
- ・ 著者名：堤 弘次（筆頭著者、責任著者）、太田 安隆
- ・ DOI：10.1093/pnasnexus/pgae071

■本研究は、文部科学省科学研究費補助金、上原生命科学財団、北里大学学術奨励研究の支援のもとでおこなわれたものです。

### 【用語説明】

- ※1 リン酸化酵素：タンパク質の特定のアミノ酸にリン酸を付加する活性を持つタンパク質。
- ※2 FilGAP：低分子量 G タンパク質 Rac の活性を制御することで細胞の運動を制御するタンパク質として知られる当研究室で単離されたタンパク質。
- ※3 細胞内シグナル伝達経路：細胞が外部からの様々な情報を、生体分子の化学反応に変換し、情報を伝達する方法。タンパク質のリン酸化は細胞内シグナル伝達の主要な手段として知られる。

### 【問い合わせ先】

#### 《研究に関すること》

北里大学理学部生物科学科

講師 堤 弘次

Tel：042-778-9410

E-mail：k.tutumi@kitasato-u.ac.jp

#### 《取材に関すること》

学校法人北里研究所 総務部広報課

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

Tel：03-5791-6422

E-mail：kohoh@kitasato-u.ac.jp