



メラノーマがん細胞転移制御の新たな分子メカニズムを解明

研究成果のポイント

- ・ メラノーマがん細胞の転移を調節する細胞内タンパク質 Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) を同定した。
- ・ STAP-2 発現はメラノーマがん細胞の形態、運動能や生存に影響した。
- ・ メラノーマがん細胞での STAP-2 発現量の変動は生体内でのがん転移臓器を変化させた。
- ・ STAP-2 発現はメラノーマがん細胞のメラニン合成酵素チロシナーゼ量を変化させた。
- ・ STAP-2 発現とチロシナーゼ量的変化の分子機構の解明から新規メラノーマ抗がん剤開発が期待される。

研究成果の概要

メラノーマ（悪性黒色腫）は白人に多い皮膚がんですが、日本人にも1年間で人口10万人あたり1～2人発症すると言われていています。また、その転移能が高いことや転移発見後の生存率が低く、化学療法、放射線治療が効きにくいことから悪性度の高いがんとして知られています。

今回、私たちはメラノーマがん細胞の転移を調節する細胞内タンパク質 Signal-transducing adaptor protein-2 (STAP-2) を同定しました。STAP-2 はメラノーマがん細胞内のメラニン合成酵素チロシナーゼのタンパク質量を調節し、メラノーマがん細胞が体内でどの臓器に転移するかを決定します。STAP-2 タンパク質によるチロシナーゼのタンパク質量の調節メカニズムを詳細に解明できれば、メラノーマ転移を制御する新しい抗がん剤開発に繋がると考えられます。

本研究は生物学分野で権威ある雑誌「The Journal of Biological Chemistry」の Papers in press で5月28日（木）に公表されました。

論文発表の概要

研究論文名：STAP-2 expression in B16F10 melanoma cells positively regulates protein levels of tyrosinase, which determines organs to infiltrate in the body (STAP-2 発現は B16F10 メラノーマがん細胞のチロシナーゼの量的変化を制御し、がん細胞がどの臓器に転移するかを決定する)

著者：関根勇一¹、碓 澄仁¹、室本竜太¹、今 重之¹、鍛代悠一¹、吉村昭彦²、織谷健司³、松田 正¹ (¹北海道大学大学院薬学研究院, ²慶應大学医学部, ³大阪大学大学院医学系研究科)

公表雑誌：The Journal of Biological Chemistry

公表日：米国東部時間 2015年5月28日（木）（オンライン公開）

研究成果の概要

(背景)

細胞の増殖、機能分化は種々の信号分子の緻密な相互作用のもとに成り立っています。細胞の増殖や機能分化メカニズムの異常は、細胞のがん化につながることで知られています。また、転移など、がんの増悪化にも信号分子の異常が深く関わっています。悪性黒色腫、メラノーマは我が国でも近年増加傾向にあり、その転移能の高さや転移が見つかった患者さんの5年生存率の低さ、さらに化学療法や放射線治療が効きにくいことなどがその特徴の一つでもあります。メラノーマはメラニン産生細胞（メラノサイト）に由来する悪性腫瘍であり、そのメラニン色素産生により早期に発見可能な悪性腫瘍でもあります。メラノーマの発症には様々な遺伝的、環境的要因の関与が指摘されています。メラノーマにおけるがん遺伝子として信号分子 BRAF の変異がメラノーマの患者さんの半数に認められることから、BRAF を標的とした分子標的薬が治療薬として使用されています。また、最近ではがん免疫治療法としてイピリムマブやニボルマブなどの抗体医薬も脚光を浴びています。しかしながら、メラノーマ治療にはその悪性度から新たな標的分子の同定と、より有効な抗がん剤の開発が待たれています。

私たちは細胞内シグナル伝達において、キナーゼなどの酵素群や転写因子の活性化を制御する信号調節分子の一つである STAP-2 の働きについて研究してきましたが、本研究では種々のシグナル伝達系において重要な信号調節分子 STAP-2 タンパク質がメラノーマがん細胞の転移においてどのように働くかを検討しました。

(実験手法)

高肺転移性マウスメラノーマ B16 がん細胞において siRNA^{*}により内因性 STAP-2 発現を低下させたり、STAP-2 を過剰発現させたメラノーマがん細胞を樹立し、STAP-2 の細胞の形態変化や運動能、生存能への影響を解析しました。また、これらメラノーマがん細胞の肺転移能への影響を検討しました。次いで STAP-2 発現のメラニン産生量への影響、メラニン合成酵素チロシナーゼ量への影響を解析しました。さらに siRNA により内在性チロシナーゼの発現を特異的に低下させたメラノーマがん細胞の肺転移能への影響を検討しました。最後に細胞遊走性を担うケモカインのレセプター群の発現への STAP-2 やチロシナーゼ発現の影響を検討しました。

(研究成果)

メラノーマがん細胞における STAP-2 の働きを証明するために、STAP-2 タンパク質を siRNA により内因性 STAP-2 発現を低下させたメラノーマ B16 がん細胞を用いて検討したところ、STAP-2 発現低下メラノーマ B16 がん細胞ではコントロールメラノーマ B16 がん細胞に比べて有為に運動能や生存能の亢進が観察されました。また、STAP-2 を過剰に発現させたメラノーマ B16 がん細胞では逆の効果が観察されました。さらにこれらメラノーマ B16 がん細胞の肺転移能を検討したところ、STAP-2 を過剰に発現させたメラノーマ B16 がん細胞では肺転移の亢進が観察され、STAP-2 発現低下メラノーマ B16 がんでは肺転移が認められず、肝臓や腎臓など他の臓器への異所性転移が観察されました。また非常に興味深いことに異所性転移を起こす STAP-2 発現低下メラノーマ B16 がん細胞ではメラニン合成酵素であるチロシナーゼのタンパク量が減少していることもわかりました。さらにチロシナーゼ発現低下メラノーマ B16 がん細胞を用いて肺転移能を検討したところ、STAP-2 発現低下メラノーマ B16 がん細胞同様に肝臓など他の臓器への異所性転移が観察されました。そして、これらチロシナーゼ発現低

下あるいは STAP-2 発現低下メラノーマ B16 がん細胞では細胞遊走性を担うケモカインのレセプター群の発現が顕著に変化していることもわかりました（参考図）。

（今後への期待）

以上の結果から、STAP-2 はメラノーマ患者さんのための新しい抗がん剤開発の重要な標的であり、また、STAP-2 やチロシナーゼを標的とした分子標的治療薬は既存の治療薬との併用により、メラノーマ治療の有力な武器になりえると考えられます。

お問い合わせ先

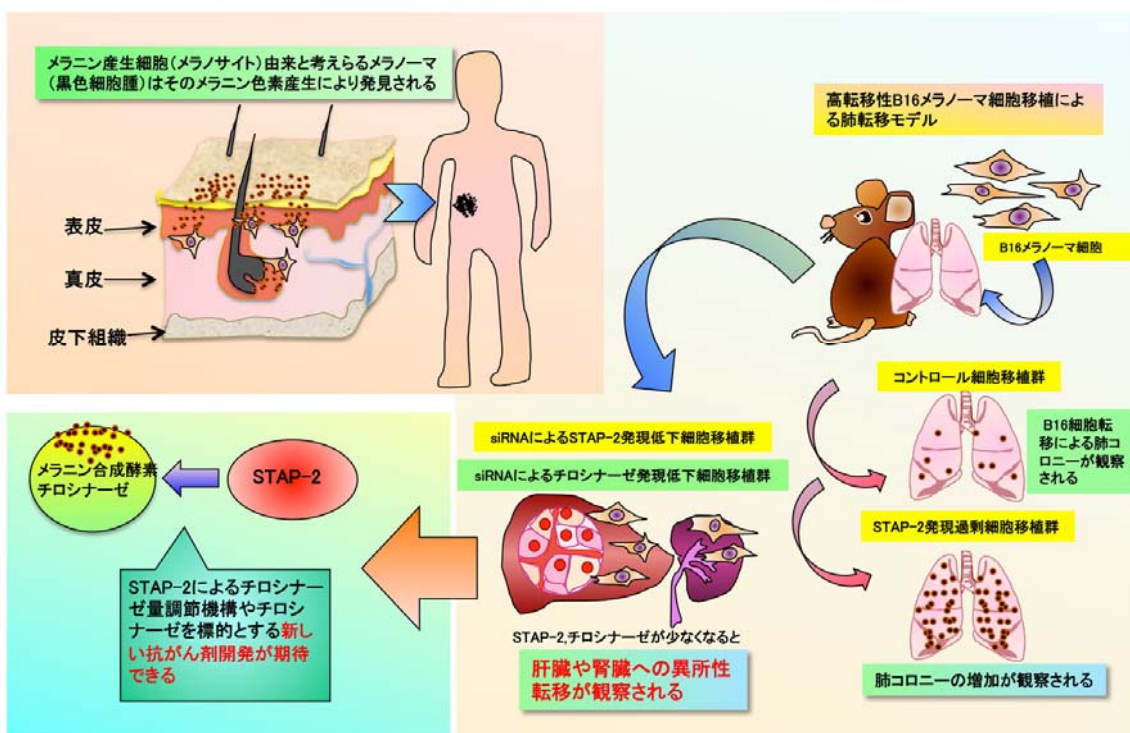
所属・職・氏名：北海道大学大学院薬学研究院 教授 松田 正（まつだ ただし）

TEL：011-706-3243 FAX：011-706-4990 E-mail：tmatsuda@pharm.hokudai.ac.jp

ホームページ：http://www.pharm.hokudai.ac.jp/eisei/

【参考図】

図 STAP-2によるメラノーマがん転移調節作用



【用語解説】

siRNA

特殊な二本鎖構造をした短い RNA。適切な塩基配列のものを選択して用いると、特定の RNA の機能を抑制することができ、これを用いて様々な遺伝子の機能を解析できる。