

研究助成 2017 – がん領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

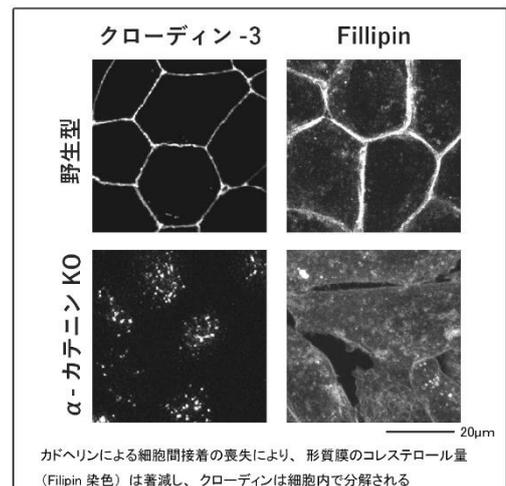
所 属	九州大学理学研究院
氏 名	池ノ内順一
研 究 テーマ	がん細胞の運動メカニズムの解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は 1 ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

研究目的 上皮細胞に由来するがんの浸潤・転移に関わる分子機構として、(1)上皮細胞が細胞接着を喪失し遊走性を獲得する上皮間葉転換 (Epithelial-Mesenchymal Transition)、(2)上皮細胞が接着を維持しながら集団で協調的に運動する集団細胞運動 (Collective Cell Migration)、(3)間質との相互作用によりプレブを形成することで遊走性を獲得するアメーバ運動 (Amoeboid movement) が挙げられる。本研究提案では、これらのがん細胞の運動メカニズムの解明を目指して研究を行った。

研究手法 がん細胞は、浸潤・転移の過程で、単独で運動する場合（上皮間葉転換による遊走性の獲得、あるいはアメーバ運動）と、細胞間接着を維持しながら、集団として協調的に運動の方向や速度を同調させて効率よく運動することが知られている。本研究では、上皮細胞がこのような多様な細胞運動様式を持つ点に着目して、それぞれの運動においてどのような特徴があるのか、あるいはそれらの運動様式の切り替えに関わる分子機構に着目して研究を行った。

研究成果 遺伝性びまん性胃癌は、アドヘレンスジャンクションを構成する E-カドヘリン、 α カテニンなどの遺伝子発現の消失し、上皮間葉転換が引き起こされることが知られている。私は、 α カテニンの発現を消失させた細胞において、細胞接着が失われる以外にどのような変化が細胞に生じるかに着目し研究を行った。その結果、アドヘレンスジャンクションが破壊されると、形質膜のコレステロール量が著減し、クローディンなどの特定の膜タンパク質が形質膜から除去されることを見出した（右図）（Shigetomi et al. *J Cell Biol* 2018）。



がん細胞の集団細胞運動の解析では、細胞間接着装置の一つアドヘレンスジャンクションを構成する α カテニンというタンパク質が細胞集団の協調性の確立に重要であることを見出した。先行研究において、 α カテニンは隣接する細胞間の接着部位にかかる張力に応じてタンパク質が構造変化することが知られている。私は今回の研究課題において、このような張力依存的な α カテニンの構造変化は、細胞がどちらの方向に引っ張られているかを感知するセンサーとして機能し、低分子量 G タンパク質 Rho の活性化のパターンを変化させることで効率の良い集団細胞運動を可能にしていることを見出した（Matsuzawa et al. *Cell Rep* 2018）。

がん細胞のプレブによるアメーバ運動の分子メカニズムについても解析を進めており、プレブの細胞質に特異的に集積する分子の同定など興味深い結果が得られた（投稿準備中）。さらに、マウス肺がん細胞 4T1 細胞を用いて、集団細胞運動からアメーバ運動に運動様式を切り替える実験系を用いて、がん細胞のアメーバ運動を効率よく抑制する化合物の探索を行った（投稿準備中）。

様式 4-3②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2019年6月3日	Gordon Research Conference Cell Contact and Adhesion 2019 Junichi Ikenouchi "Reciprocal Regulation of AJ and TJ During the Assembly of Apical Adhesion Complex"
2	2018年9月26日	第91回日本生化学会大会（京都） 池ノ内順一 「上皮細胞に存在する細胞膜構造の形成メカニズム」
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		