

研究助成 2017 –がん領域–
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	熊本大学 大学院先導機構（併任）大学院生命科学研究部 がん生物学分野
氏 名	山口 知也
研 究 テーマ	肺腺がんにおける内因性微粒子の制御機構の解明

- ・ 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）

リネジ生存癌遺伝子である TTF-1 によって転写活性化される ROR1 は、EGFR からの肺腺癌の生存シグナルの維持に必要な受容体型チロシンキナーゼであるとともに、細胞膜でのカベオラ形成を安定化させ、カベオラに集積する様々な受容体の活性化の維持に寄与することで、肺腺癌の重要な生存シグナルを担う。さらに、ROR1 はカベオラ依存的なエンドサイトーシスを厳密に制御することによって、細胞質に小胞を形成させ、小胞を情報伝達の場として利用することで生存シグナルを経時的及び、空間的に調節している。

本研究では、これまでに得た結果を含む最新かつ詳細な知見を発展させるべく、カベオラ制御分子として新たに見出した ROR1 を基軸に、内因性微粒子としてのエクソソームの詳細な生理機能と「がん」との関連性を明らかにすることで、様々な側面からのアプローチによるエクソソームの複雑性と、その破綻機構の解明を目的とした。

本研究の成果より、肺腺癌の細胞膜から分泌されるエクソソームに GeneX が存在していることを初めて明らかにした。GeneX 陰性の肺腺がん細胞や正常な末梢気道上皮の細胞から得られたエクソソームでは GeneX が発現していないことから、エクソソームでの GeneX の発現は癌特異的発現であることを見出した。また GeneX の発現を肺腺がん細胞で抑制させると、エクソソームの大きさや形状については影響が認められないのに対して、放出されるエクソソーム分泌量が低下することから、GeneX が何かしらの形でエクソソームの生成過程に関わっていることが想定された。

本研究の成果は、肺腺がんにおいて臨床的困難や患者負担等から診断が困難である現状を打破できる独自性の高い革新的な診断法につながると期待される。

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 12/3 ~ 12/6 福岡	第 42 回 日本分子生物学会年会 細胞外小胞研究の最前線 Tomoya Yamaguchi (招待講演) 肺腺がんにおける細胞外小胞の形成および分泌メカニズム
2	2019 5/12 ~ 5/16 Lu Pouliguen France	EMBO Workshop Caveolae and nanodomains: Translating structural principles and dynamics into function Tomoya Yamaguchi 招待講演 (INVITED SPEAKERS) ROR1 sustains caveolae function and pro-survival signaling in lung cancer
3	2019 年 3/30 ~ 4/3 Atlanta USA	AACR ANNUAL MEETING 2019 Yamaguchi T , Hayashi M, Ida L, Yamamoto M, Lu C, Kajino T, Cheng J, Nakatochi M, Isomura H, Yamazaki M, Suzuki M, Fujimoto T and Takahashi T ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma
4	2018 9/27 ~ 9/29 大阪	第 77 回 日本癌学会学術総会 Yamaguchi T , Hayashi M, Ida L, Lu C, Kajino T, Cheng J, Isomura H, Suzuki M, Fujimoto T and Takahashi T ROR1-CAVIN3 interaction required for caveolae-dependent endocytosis and pro-survival signaling in lung adenocarcinoma
5	2018 3/27 大阪	大阪大学蛋白質研究所セミナー 再構成アプローチが開拓する生体膜・膜タンパク質研究の最前線 Tomoya Yamaguchi (招待講演) ROR1 によるカベオラ形成と生存シグナルの維持機構
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		