

研究助成 2021 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	公立大学法人大阪 大阪公立大学大学院 医学研究科
氏 名	高杉 征樹
研究テーマ	ヒアルロン酸受容体 CD44 によるヒアルロン酸非依存的ながん抑制機構の解明

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

進行がんの根治を困難にする大きな要因の一つとして、不均一ながん細胞の集団の中に抗がん剤や放射線を用いた治療に対して強い抵抗性を持つ細胞が存在している事が挙げられる。そのような抵抗性を持つがん細胞サブポピュレーションとして代表的なものががん幹細胞であり、がん幹細胞の最も普遍的な特徴がヒアルロン酸受容体として知られる膜タンパク質である CD44 の高発現である。がん幹細胞に限らず、様々ながん種において難治性と CD44 の発現の高さが相関する事が報告されているものの、CD44 がどのようにがん細胞の治療抵抗性を制御しているかについてはこれまでほとんど明らかにされてこなかった。我々は CD44 が細胞表面だけでなく、小胞体の中にも存在し、小胞体ストレス応答制御因子の一つである ATF6 の恒常活性を上昇させ、細胞のプロテオスタシスを向上させる事を見出した。小胞体ストレス応答制御因子の活性化はがんの治療抵抗性を上昇させる事が既に知られていることから、本研究では CD44 が ATF6 を活性化させるメカニズムを明らかに、そのがん治療抵抗性における意義を評価する事を目指した。CD44 が小胞体に及ぼす影響を調べるため、コントロール細胞と CD44 ノックダウン細胞から小胞体膜タンパクを抽出し、解析を進めたところ、CD44 ノックダウン細胞では ATF6 を含む小胞体膜タンパクの可溶性が増加している事が見出された。すなわち、強力な界面活性剤である SDS を含む lysis バッファーを用いて調製した細胞ライセート（タンパク抽出液）を用いた場合にはコントロールと CD44 ノックダウン細胞の間で ATF6 や PERK、IRE1 といった小胞体膜タンパクのレベルに差がなかったものの、一方でより弱い界面活性剤である Triton-X100 を含む lysis バッファーを用いた場合には、コントロール細胞でのみ ATF6、PERK、IRE1 の回収率が低下している事が示された。細胞表面の膜タンパク質や小胞体の内腔のタンパク質についてはこうした影響は見られず、CD44 は ATF6 を含む小胞体の膜タンパク質についてのみ、その物理化学的な状態、並びに可溶性を変化させているものと考えられる。研究の結果、CD44 は unfolded protein の蓄積を引き起こさせる事なく、小胞体膜を変化させる事で、ATF6 の膜脂質組成センシング機能を介して ATF6 の恒常活性を上昇させる事が明らかとなった (Takasugi et al., 2023, *Cell Rep*)。

研究助成 2021 –がん領域–
研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	公立大学法人大阪 大阪公立大学大学院 医学研究科
氏	名	高杉 征樹

1. 論文発表実績

- 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。
- 掲載年次順（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。
- 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。
なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。
- 国内外雑誌を問わない。
- 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。
- 欄が足りない場合は、増やして記入すること。

- | | |
|---|---|
| 1 | <p><u>Masaki Takasugi</u>, Naoko Ohtani, Kazuaki Takemura, Stephan Emmrich, Frances T Zakusilo, Yuya Yoshida, Nobuyuki Kutsukake, John N Mariani, Martha S Windrem, Devin Chandler-Militello, Steven A Goldman, Junko Satoh, Shinji Ito, Andrei Seluanov, Vera Gorbunova. (2023) CD44 correlates with longevity and enhances basal ATF6 activity and ER stress resistance. <i>Cell Rep</i> 26;42(9):113130</p> |
|---|---|

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	2022年6月19日	学会名：第22回日本抗加齢医学会総会 発表者名：高杉 征樹、吉田 優矢、大谷 直子 演題：小胞体プロテオスタシス による寿命制御機構の解明
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	現時点で特に無し	現時点で特に無し