

Science Signaling 日本語版ダイジェスト vol. 22

Science Signaling



コスモ・バイオ株式会社
COSMO BIO CO., LTD.



Science Signaling

細胞シグナル伝達のトップジャーナル



細胞生物学、分子生物学、免疫学、神経科学、腫瘍生物学を中心に、細胞シグナル伝達に関連するさまざまな領域の重要な論文を発表しています。

投稿をお待ちしています！

ScienceSignaling.org

Science Signalingにあなたの研究成果を発表しませんか？

腫瘍生物学

ベムラフェニブはBRAFV600Eメラノーマ細胞において小胞体ストレスを介するアポトーシスを強力に誘導する

D. Beck *et al.* (F. Meier), *Sci. Signal.* 6, ra7 (2013)

神経科学

ショウジョウバエの長期記憶における核カルシウムシグナル伝達の必要性

J.-M. Weislogel *et al.* (H. Bading), *Sci. Signal.* 6, ra33 (2013)

細胞生物学／分子生物学

DNA複製の直接阻害因子としてのHIF-1 α の非転写性の役割

M. E. Hubbi *et al.* (G. L. Semenza), *Sci. Signal.* 6, ra10 (2013)

免疫学

B細胞受容体の一価連結と多価連結はSykおよびSrcファミリーキナーゼへの異なる依存性を示す

S. Mukherjee *et al.* (A. Weiss), *Sci. Signal.* 6, ra1 (2013)

計算生物学／システム生物学

異種間タンパク質インタラクトームマッピングからストレス応答経路の種特異的な配線が明らかになる

J. Das *et al.* (H. Yu), *Sci. Signal.* 6, ra38 (2013)

主席科学編集者

Michael B. Yaffe, M.D., Ph.D.

Massachusetts Institute of Technology

編集者

Nancy R. Gough, Ph.D.

AAAS, Washington, DC



sciencesignalingeditors@aaas.org

発行元

American Association for the Advancement of Science (AAAS)

1200 New York Avenue, NW
Washington, DC 20005 USA

Science International

Bateman House, 2nd Floor
82-88 Hills Road,
Cambridge CB2 1LQ UK

後援

コスモ・バイオ株式会社

〒135-0016

東京都江東区東陽 2-2-20

東陽駅前ビル

<http://www.cosmobio.co.jp/>

翻訳・制作

株式会社アスカコーポレーション

〒541-0046

大阪市中央区平野町 1-8-13

平野町八千代ビル

TEL 06-6202-6272

FAX 06-6202-6271

<http://www.asca-co.com>

発行日 2014年11月

特集：生理機能と疾患における TGF- β と間葉転換Focus Issue: TGF- β and the Mesenchymal Transition in Physiology and DiseaseLeslie K. Ferrarelli^{1,*} and Nancy R. Gough²

細胞可塑性として知られる、細胞がみずからの表現型特性と形態学的特徴を変化させる能力は、正常な胚発生や成体の組織修復にきわめて重要であり、臓器線維症やがんなどの疾患の進行にも関与する。トランスフォーミング増殖因子- β (TGF- β) スーパーファミリーの細胞外タンパク質リガンドによって仲介されるシグナル伝達は、これらの過程に不可欠な経路の一つである。Science Signaling に掲載された内容から、生理機能と疾患における TGF- β シグナル伝達の役割と複雑さが明らかになっている。

上皮間葉転換 (EMT) と、血管内皮細胞で起こる内皮間葉転換 (EndMT) と呼ばれる同様の転換は、細胞可塑性の一種である。これらの転換においては、細胞間接着を弱め、細胞外マトリックスへの細胞接着を高め、細胞骨格と細胞極性の構成を変化させるように遺伝子発現が変化し、それによって、細胞の形態と生理機能が、上皮細胞や内皮細胞などの強固なバリアを形成する細胞に典型的なものから、運動性の高い間葉系の表現型へと変化する。Gonzalez と Medici による Review では、発生、正常な生理機能、疾患において、局所微小環境からのさまざまなシグナルが、転写プログラムの切り替わりを誘導し、EMT または EndMT を引き起こす仕組みが概説されている。

誘導シグナルが多く、トランスフォーミング増殖因子 β (TGF- β) スーパーファミリーおよび骨形成タンパク質 (BMP) 経路、種々の受容体チロシンキナーゼ下流のシグナル伝達、Wnt- β -カテニン経路、Notch 経路、Hedgehog 経路などの、関与する経路間のクロストークがあるために、EMT と EndMT の調節は複雑である。TGF- β シグナル伝達は、EMT において機能することに加え、一部の細胞を刺激して細胞外マトリックスタンパク質を産生させるが、このタンパク質は組織損傷の修復に重要である一方、線維症においては病的癒痕化も引き起こす。Svegliati らと Kato ら (Dong による Perspective を参照) は、TGF- β 経路が他の機構と協調して、病的な組織損傷に関与する仕組みを示している。Svegliati らは、Wnt シグナル伝達と TGF- β シグナル伝達が収束して、全身性硬化症 (組

織硬化) を引き起こすことを報告し、Kato らは、ヒストンのエピジェネティックな変化が、細胞が TGF- β シグナルを解釈して糖尿病に関連した腎線維症を引き起こす機構に影響を及ぼすことを報告した。

EMT および EndMT に関連する分子的变化と表現型の変化には、遺伝子、エピジェネティック、タンパク質、翻訳後の調節要素が関与している。Research Resource において、D'Souza らは、TGF- β 誘導性の EMT を受けたケラチノサイトのプロテオームおよびリン酸化プロテオームの時間分解分析を報告しており、細胞増殖および運動、DNA 修復、小胞輸送などの数多くの細胞過程に関与するタンパク質の多数の変化を同定した。これらの変化から、EMT の初期と後期に発生する、細胞挙動の種類の段階的な変化が明らかになった。EMT と EndMT の「transition」という言葉が示すように、これらは動的な過程で、細胞自律的シグナルと細胞非自律的シグナルが関与し、完全な表現型または部分的な表現型をもつ細胞が混在する集団を存在させる。細胞がこの動的過程を経て進む機構と、この過程を進める役割を担うネットワークモチーフが、いくつかの理論モデルによって説明されている。Research Article において、Zhang らは、ヒト乳房上皮細胞株を用いて、集団レベルおよび単一細胞レベルで、TGF- β 1 によって誘導される中心的な EMT 関連タンパク質、それらの転写物、マイクロ RNA の存在量の変化を検討し、EMT に関して競合するモデルを検証した。Zhang らの解析では、連続的に作用する2つのフィードバックループをもつネットワークがカスケードスイッチとして機能し、上皮細胞から部分的な間葉系細胞へ、さらには完全な間葉系細胞へと、別個の段階で細胞に EMT を引き起こすことが示唆された。これらの細胞において、EMT カスケードには引き返し境界点があった。つまり、細胞は上皮と部分的 EMT の状態を切り替えることができた一方、部分的 EMT から間葉系の表現型への転換は、ほぼ不可逆的であった。

EMT と TGF- β シグナル伝達は、がんの転移性疾患への進行にきわめて重要で複雑な関与をすることから、これらの事象を支配する分子的機構を理解することの重要性が強調

される。Engelmann と Pützer による Review では、がんの転移を促進する TGF- β やその他のシグナル伝達経路が、p53 ファミリーの転写因子のバリエーションによって刺激される仕組みが論じられている。p53、p63、p73 というこのタンパク質トリオは、通常は腫瘍抑制因子として機能する。しかし、それぞれの N 末端切断型アイソフォームは、腫瘍微小環境を変化させ、血管新生促進性、炎症促進性および EMT 関連遺伝子発現プログラムを活性化させることによって、腫瘍の血管新生、増殖、転移を促進する可能性がある。そして、炎症などの腫瘍微小環境の変化は、このバリエーションの出現に関与し、それによって炎症をがんの EMT 様の挙動に結び付ける。

EMT 誘導機構の複雑さは、がんの増殖を止めることを目的とした治療によって、がんの進行が誘発されることがある原因を理解するための基礎になると考えられる。たとえば、 $\beta 1$ サブユニットをもつインテグリンは高悪性度乳腺腫瘍の増殖に関連することから、このサブユニットは魅力的な抗がん剤標的であり、 $\beta 1$ 含有インテグリンに対する機能阻害抗体が臨床研究の段階にある。しかし、Truong らは (Madamanchi らによる Perspective も参照。さらに Danen の Podcast を聞いていただきたい)、 $\beta 1$ インテグリンサブユニットの阻害が有害な影響をもたらす可能性のあることを示した。これらの抗体は、腫瘍細胞の増殖を抑制したが、同時に、TGF- β シグナル伝達とそれに関連する EMT への転写スイッチを活性化させ、トリプルネガティブ乳がん細胞において転移能を高めるという望ましくない結果をもたらした。

その一方で、EMT と EndMT の調節に関する知識から、EMT を抑制する (がんの転移を予防するために) または EndMT を抑制する (血管の異常増殖または血管の癒着化を予防するために) 経路を同定することにより、新たな治療選択肢を生み出すことも可能である。Chen らは (Simons の Podcast も聞いていただきたい)、マウスにおいて、内皮細胞で線維芽細胞増殖因子受容体 1 (FGFR1) によって仲介されるシグナル伝達が、EndMT を阻害することを見出した。したがって、血管移植手術または心臓移植を受けるヒト患者において、内皮の FGFR1 を活性化させれば、TGF- β シグナル伝達、EndMT、血管の癒着化が抑制される可能性がある。

TGF- β シグナル伝達に対する細胞応答は、腫瘍促進作用と

腫瘍抑制作用があることから明らかのように、状況依存性が高い。細胞内 TGF- β 経路は、受容体、シグナルのメディエーター (SMAD)、標的遺伝子の各レベルで発生する調節によって、動的に制御されている。Archives 内の Research Article において、Vizán らは、がん細胞株などの培養下の細胞の TGF- β 刺激に対する TGF- β 受容体の応答性を、数学的にモデル化した。彼らの結果から、受容体リサイクリングの速度論によって、リガンドの反復曝露に対する SMAD の活性化が制限されたことが示唆され、これによって、高濃度の TGF- β に曝されたがん細胞に認められる不応答性挙動に説明が付くと考えられる。この研究をきっかけに、Warmflash らからの Letter と Vizán らからの回答が寄せられ、TGF- β シグナル伝達の影響を、SMAD のリン酸化に基づいて評価した場合と、標的遺伝子発現に基づいて評価した場合の差異が議論された。TGF- β シグナル伝達や、おそらくはその他の類似したシグナル伝達経路を検討する場合には、「経路の活性」の定義に用いたエンドポイントを明確にすることが重要であるという結論であった。Archives 内のいくつかの Research Article において、受容体レベルと SMAD 活性化のレベルの両方で、TGF- β シグナル伝達を調節する機構が報告されている。Gudey らは、TGF- β 受容体が、 β -セクレターゼ複合体の一分成分であるプレセニリン 1 によって切断されることを示した。この切断によって TGF- β 受容体の細胞内ドメインが放出され、これが、浸潤と転移に関与する遺伝子を転写的に活性化させる。Bourgeois らは、核膜タンパク質 MAN1 が、SMAD 転写因子の脱リン酸化を刺激することによって、核膜で TGF- β シグナル伝達を阻害する機構を検討した。したがって、TGF- β に対する細胞応答は、細胞の履歴、他のシグナル伝達経路の活性、TGF- β 受容体と SMAD の活性および機能に影響を及ぼす種々の調節過程に依存する可能性がある。TGF- β シグナル伝達のこれまで十分に評価されていなかった役割が、引き続き明らかにされている。Barcellos-Hoff と Cucinotta による Review では、TGF- β シグナル伝達が、自然 DNA 損傷の認識と修復を促進し、ゲノム不安定性を抑制する仕組みが説明されている。正常細胞においては、これによって悪性転換が阻止される。しかし、TGF- β はがん細胞では合成亢進を伴う場合が多く、TGF- β のこの同じ機能が、がん細胞の代謝および増殖要求の増大や抗がん治療によって誘発された DNA 損傷の修復を促進することに

よって、腫瘍を保護する働きをする。このように、今回紹介した研究や Review からは、TGF- β シグナル伝達に関する知識は完全にはほど遠く、この経路の調節、他のシグナル伝達経路との統合、生理的および病理的機能を、新たな研究手段によって今後検討しなければならないことが示されている。

Citation:

L. K. Ferrarelli and N. R. Gough, Focus Issue: TGF- β and the Mesenchymal Transition in Physiology and Disease. *Sci. Signal.* 7, eg3 (2014).

1. ¹Associate Editor of *Science Signaling*, American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005, USA.

2. ²Editor of *Science Signaling*, American Association for the Advancement of Science, 1200 New York Avenue, N.W., Washington, DC 20005, USA.

1. *Corresponding author. E-mail: lferrare@aaas.org

Featured in the September Series Focus Issue:**Research Articles**

P.-Y. Chen, L. Qin, G. Tellides, M. Simons, Fibroblast growth factor receptor 1 is a key inhibitor of TGF β signaling in the endothelium. *Sci. Signal.* 7, ra90 (2014).

「線維芽細胞増殖因子受容体 1 は内皮における TGF β シグナル伝達の重要な阻害因子である」

S. Svegliati, G. Marrone, A. Pezone, T. Spadoni, A. Grieco, G. Moroncini, D. Grieco, M. Vinciguerra, S. Agnese, A. Jüngel, O. Distler, A. M. Musti, A. Gabrielli, E.-V. Avvedimento, Oxidative DNA damage induces the ATM-mediated transcriptional suppression of the Wnt inhibitor WIF-1 in systemic sclerosis and fibrosis. *Sci. Signal.* 7, ra84 (2014).

「全身性硬化症および繊維症において酸化 DNA 損傷は ATM による Wnt 阻害因子 WIF-1 の転写抑制を誘導する」

J. Zhang, X.-J. Tian, H. Zhang, Y. Teng, R. Li, F. Bai, S. Elankumaran, J. Xing, TGF- β -induced epithelial-to-mesenchymal transition proceeds through step-wise activation of multiple feedback loops. *Sci. Signal.* 7, ra91 (2014).

「TGF- β に誘導される上皮間葉転換は複数のフィードバックループの段階的活性化を通じて進行する」

Reviews

M. H. Barcellos-Hoff, F. A. Cucinotta, New tricks for an old fox: Impact of TGF β on the DNA damage response and genomic stability. *Sci. Signal.* 7, re5 (2014).

「老いた狐の新しいトリック: DNA 損傷応答とゲノム安定性に対する TGF β の影響」

D. Engelmann, B. M. Pützner, Emerging from the shade of p53 mutants: N-terminally truncated variants of the p53 family in EMT signaling and cancer progression. *Sci. Signal.* 7, re9 (2014).

D. M. Gonzalez, D. Medici, Signaling mechanisms of the epithelial-mesenchymal transition. *Sci. Signal.* 7, re8 (2014).

「上皮間葉転換のシグナル伝達機構」

Letters

P. Vizán, D. S. J. Miller, B. Schmierer, C. S. Hill, Response to "Comment on 'Controlling long-term signaling: Receptor dynamics determine attenuation and refractory behavior of the TGF- β pathway'—Smad2/3 activity does not predict the dynamics of transcription." *Sci. Signal.* 7, lc2 (2014).

Warmflash, Q. Zhang, A. H. Brivanlou, E. D. Siggia, Comment on "Controlling long-term signaling: Receptor dynamics determine attenuation and refractory behavior of the TGF- β pathway"—Smad2/3 activity does not predict the dynamics of transcription. *Sci. Signal.* 7, lc1 (2014).

Podcast

M. Simons, A. M. VanHook, *Science Signaling* Podcast: 23 September 2014. *Sci. Signal.* 7, pc26 (2014).

Related Resources**Research Articles**

B. Bourgeois, B. Gilquin, C. Tellier-Lebègue, C. Östlund, W. Wu, J. Pérez, P. El Hage, F. Lallemand, H. J. Worman, S. Zinn-Justin, Inhibition of TGF- β signaling at the nuclear envelope: Characterization of interactions between MAN1, Smad2 and Smad3, and PPM1A. *Sci. Signal.* 6, ra49 (2013).

「核膜における TGF- β シグナル伝達の阻害: MAN1 と Smad2、Smad3 間の相互作用と PPM1A の特徴づけ」

S. K. Gudey, R. Sundar, Y. Mu, A. Wallenius, G. Zang, A. Bergh, C.-H. Heldin, M. Landström, TRAF6 stimulates the tumor-promoting effects of TGF β type I receptor through polyubiquitination and activation of presenilin 1. *Sci. Signal.* 7, ra2 (2014).

「TRAF6 はプレセニン 1 のポリユビキチン化および活性化を介して TGF β I 型受容体の腫瘍促進作用を刺激する」

M. Kato, V. Dang, M. Wang, J. T. Park, S. Deshpande, S. Kadam, A. Mardiros, Y. Zhan, P. Oertgen, S. Putta, H. Yuan, L. Lanting, R. Natarajan, TGF- β induces acetylation of chromatin and of Ets-1 to alleviate repression of miR-192 in diabetic nephropathy. *Sci. Signal.* 6, ra43 (2013).

「糖尿病性腎症において TGF- β はクロマチンおよび Ets-1 のアセチル化を誘導し、miR-192 の抑制を軽減する」

H. H. Truong, J. Xiong, V. P. S. Ghotra, E. Nirmala, L. Haazen, S. E. Le Dévédec, H. E. Balcioglu, S. He, B. E. Snaar-Jagalska, E. Vreugdenhil, J. H. N. Meerman, B. van de Water, E. H. J. Danen, β 1 integrin inhibition elicits a prometastatic switch through the TGF β —miR-200—ZEB network in E-cadherin-positive triple-negative breast cancer. *Sci. Signal.* 7, ra15 (2014).

「E-カドヘリン-陽性トリプルネガティブ乳がんにおいて β 1 インテグリンの阻害は TGF β —miR-200—ZEB ネットワークを介して転移促進への切り替えを誘発する」

P. Vizán, D. S. J. Miller, I. Gori, D. Das, B. Schmierer, C. S. Hill, Controlling long-term signaling: Receptor dynamics determine attenuation and refractory behavior of the TGF- β pathway. *Sci. Signal.* 6, ra106 (2013).

「長期シグナル伝達の制御: 受容体ダイナミクスが TGF- β 経路の減衰および抵抗性挙動を決定する」

Research Resources

R. C. J. D' Souza, A. M. Knittle, N. Nagaraj, M. van Dinther, C. Choudhary, P. ten Dijke, M. Mann, K. Sharma, Time-resolved dissection of early phosphoproteome and ensuing proteome changes in response to TGF- β . *Sci. Signal.* 7, rs5 (2014).

「TGF- β に応答した初期リン酸化プロテオームとその後のプロテオームの変化に関する時間分解分析」

Perspectives

Z. Dong, Acetylation of Ets-1 is the key to chromatin remodeling for miR-192 expression. *Sci. Signal.* 6, pe21 (2013).

「Ets-1 のアセチル化が miR-192 発現のためのクロマチンリモデリングの鍵を握る」

Madamanchi, A. Zijlstra, M. M. Zutter, Flipping the switch: Integrin switching provides metastatic competence. *Sci. Signal.* 7, pe9 (2014).

Podcast

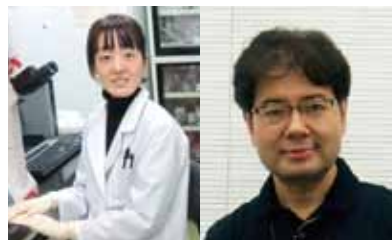
E. H. J. Danen, A. M. VanHook, *Science Signaling* Podcast: 11 February 2014. *Sci. Signal.* 7, pc5 (2014).

コスモ・バイオ株式会社は *Science Signaling* の記事の一部を日本語に翻訳し、毎週以下のサイトに紹介しています。(http://www.cosmobio.co.jp/aaas_signal/index.asp)

内容については細心の注意を払っていますが、情報の正確性、専門性について発行者はいかなる責任を負うものではありません。正確な情報は必ず原文でご確認ください。

骨髄間葉系幹細胞由来のエキソソームには転移性乳がん細胞の休眠を促進するマイクロRNAが含まれている

Exosomes from bone marrow mesenchymal stem cells contain a microRNA that promotes dormancy in metastatic breast cancer cells



左から小野 麻紀子、落谷 孝広

小野 麻紀子

国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野
(現所属: Johns Hopkins University)

落谷 孝広

国立がん研究センター研究所
分子細胞治療研究分野 主任分野長



7月1日号
Science Signaling 誌表紙

Makiko Ono¹, Nobuyoshi Kosaka¹, Naoomi Tominaga¹, Yusuke Yoshioka¹, Fumitaka Takeshita¹, Ryou-u Takahashi¹, Masayuki Yoshida², Hitoshi Tsuda³, Kenji Tamura⁴, and Takahiro Ochiya^{1*}

¹ Division of Molecular and Cellular Medicine, National Cancer Center Research Institute, Tokyo 104-0045, Japan.

² Department of Pathology and Clinical Laboratories, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, Japan.

³ Department of Pathology, National Defense Medical College, Saitama 359-0042, Japan.

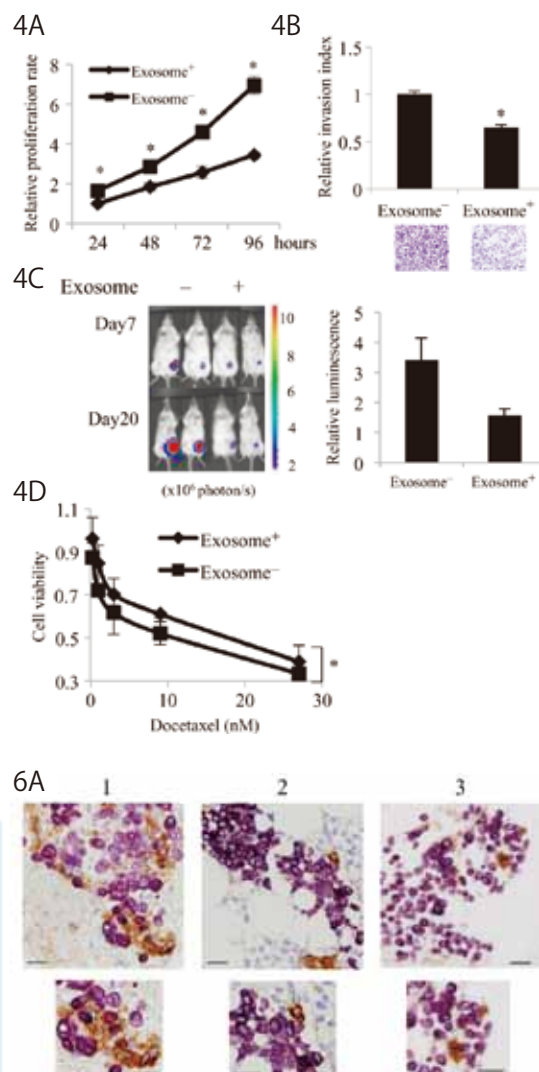
⁴ Breast and Medical Oncology Division, National Cancer Center Hospital, Tokyo 104-0045, Japan.

* Corresponding author. E-mail: tochiya@ncc.go.jp

乳がん患者においては、原発腫瘍の切除から何年も後に転移性病変が発生することが多い。播種性細胞は休眠したように見え、感知されないため、患者は無症状である。休眠細胞では増殖が減速するため、これらの細胞は、多くのがん細胞の速い細胞周期を利用する従来の化学療法に反応しない場合が多い。われわれは、蛍光標識 MDA-MB-231 細胞をマウスの骨髄に播種させ、それらを追跡し分離することによって、骨髄転移性ヒト乳がん細胞株 (BM2) を作製した。BM2 細胞を、ヒトドナーから分離した骨髄間葉系幹細胞 (BM-MSC) と共培養したところ、BM-MSC が BM2 細胞の増殖を抑制し、幹細胞様表面マーカーの存在量を減少させ、マトリゲル被覆トランスウェルを通した浸潤を阻害し、一般的な化学療法剤であるドセタキセルへの感受性を低下させることが明らかになった。BM2 細胞におけるこのような休眠表現型の獲得は、BM-MSC 培養上清で細胞を培養することによって、または、BM-MSC 培養液から分離したエキソソームと細胞を培養して BM2 細胞にとりこませることによっても観察された。成人線維芽細胞由来のエキソソームよりも BM-MSC 由来のエキソソームにおいて増加している種々のマイクロRNA (miRNA) のうち、miR-23b を BM2 細胞に過剰発現させると、その標的遺伝子である細胞周期進行と運動性を促進するタンパク質をコードする MARCKS が抑制されることによって、休眠表現型が誘導された。患者骨髄中の転移性乳がん細胞では、miR-23b 発現が増加し、MARCKS 発現が低下していた。これらの結果を総合すると、骨髄からの miRNA のエキソソーム輸送によって、転移ニッチにおける乳がん細胞の休眠が促進される可能性が示唆される。

Comments

乳がんは日本人女性のがん罹患率の一位であり、手術後の長い期間を経て再発する晩期再発も少なくありません。我々の研究成果は、こうした乳がん再発のメカニズムの解明に大きな前進をもたらしました。つまり、間葉系幹細胞由来のエキソソームに含まれる特定のマイクロRNAが、骨髄に移動した乳がん細胞を長期間、休眠状態にすることを世界で初めて示しました。この事実は、乳がん治療の観点から二つの点で注目されます。ひとつは、乳がんの再発しやすさをモニターできるような新しい分子マーカーの開発です。今回見つかったマイクロRNAが患者さんの血液でも見つかるかどうかは鍵です。二つめは、新たな抗がん剤の開発です。一般的に休眠状態のがん細胞は抗がん剤に抵抗性の場合が多いことから、このマイクロRNAを標的とした薬剤開発は、抗がん剤による効果増強剤や耐性克服剤として期待されます。



Rab13 はリンパ球が移動するためにインテグリン LFA-1 を細胞表面に届けるようにキナーゼ Mst1 の下流で作用する

Rab13 acts downstream of the kinase Mst1 to deliver the integrin LFA-1 to the cell surface for lymphocyte trafficking



左から錦見 昭彦、片桐 晃子

錦見 昭彦

北里大学理学部 生物科学科 免疫学講座 准教授

片桐 晃子

北里大学理学部 生物科学科 免疫学講座 教授

Akihiko Nishikimi¹, Sayaka Ishihara¹, Madoka Ozawa², Kan Etoh³, Mitsunori Fukuda³, Tatsuo Kinashi^{2,4}, and Koko Katagiri^{1,4,*}

¹ Department of Biosciences, School of Science, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Minami-ku, Sagami-hara, Kanagawa 252-0373, Japan.

² Department of Molecular Genetics, Institute of Biomedical Science, Kansai Medical University, 2-5-1 Shinmachi, Hirakata, Osaka 573-1010, Japan.

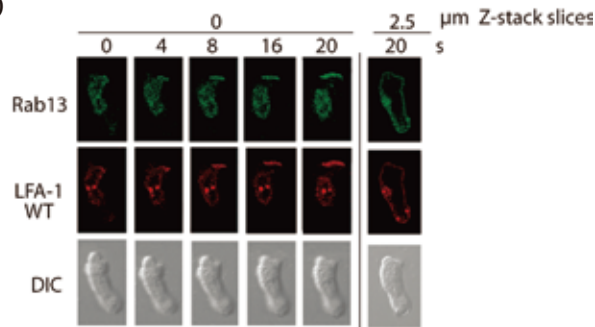
³ Laboratory of Membrane Trafficking Mechanisms, Department of Developmental Biology and Neurosciences, Graduate School of Life Sciences, Tohoku University, Aobayama, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan.

⁴ CREST, Japan Science and Technology Agency, 7 Gobancho, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0076, Japan.

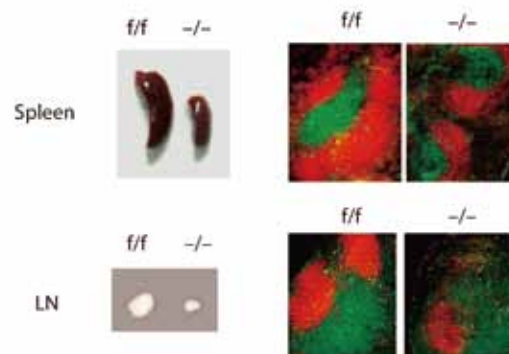
*Corresponding author. E-mail: katagirk@kitasato-u.ac.jp

リンパ球の遊走において、細胞の先端端の細胞膜にインテグリンを適切に配置されることが重要であり、この過程にキナーゼ Mst1 が不可欠な役割を担っている。われわれは、リンパ球の接着と遊走において、低分子量 G タンパク質 Rab13 が Mst1 と機能的に相互作用していることを見出した。ケモカインによる T リンパ球の刺激に応答して、Mst1 は G uanin ヌクレオチド交換因子 DENND1C (differentially expressed in normal and neoplastic cells domain 1C) をリン酸化し、これにより Rab13 の活性化が促された。活性化 Rab13 は Mst1 と結合し、インテグリン LFA-1 (リンパ球機能関連抗原 1) のリンパ球先端端への輸送を促進した。LFA-1 の輸送は、アクチンフィラメントに沿ってミオシン Va が動くことによるものであり、アクチンフィラメントは、Mst1 によってアクチン調節タンパク質 VASP の Ser¹⁵⁷ がリン酸化されることにより、細胞辺縁にむけて伸張していた。Rab13 の機能を阻害することにより、LFA-1 のリガンドである ICAM-1 (細胞間接着分子 1) 上でのリンパ球の接着と遊走が低下したり、T 細胞と抗原提示細胞の接触部位における LFA-1 の環状配置の形成が阻害されたりすることが明らかになった。Rab13 欠損マウスでは、リンパ球の遊走能の障害により、リンパ組織の細胞数が減少していた。以上の結果から、Rab13 は Mst1 とともに作用し、LFA-1 の細胞内局在とリンパ球の運動および移動を調節することが示唆された。

4D



7D



Comments

リンパ球は、インテグリン LFA-1 を細胞表面に集積させることで、血管内で血流に抗して停止したり、接着点を足場に組織内を高速で遊走したりすることを可能にしています。我々は、これまでに、LFA-1 の細胞表面局所での集積に、Mst1 を介したシグナルが重要であることを明らかにしていました。今回、我々は、Mst1 の下流で Rab13 が活性化されることで小胞輸送機構が働き、LFA-1 を含む小胞が局所に輸送されるメカニズムを明らかにしました。リンパ球の動態は、免疫異常に基づく炎症性疾患と密接に関連しています。今回、明らかにしたシグナル伝達系が、新たな創薬ターゲットになることが期待されます。

ErbB4 CYT2 バリエントは EGFR をリガンド誘導性の分解から保護してがん細胞の運動を促進する

The ErbB4 CYT2 variant protects EGFR from ligand-induced degradation to enhance cancer cell motility



木内 泰

木内 泰

京都大学大学院 医学研究科 神経・細胞薬理学 助教

Tai Kiuchi^{1,2,3,*†}, Elena Ortiz-Zapater^{4*}, James Monypenny^{1,2,3,*}, Daniel R. Matthews^{1,2,†}, Lan K. Nguyen⁵, Jody Barbeau^{1,2}, Oana Coban^{1,2}, Katherine Lawler^{1,2}, Brian Burford³, Daniel J. Rolfe⁶, Emanuele de Rinaldis³, Dimitra Dafou⁷, Michael A. Simpson⁷, Natalie Woodman^{8,9}, Sarah Pinder^{8,9}, Cheryl E. Gillett^{8,9}, Viviane Devaues^{1,2}, Simon P. Poland^{1,2}, Gilbert Fruhwirth^{1,2,§}, Pierfrancesco Marra³, Ykelien L. Boersma^{10,¶}, Andreas Plückthun¹⁰, William J. Gullick¹¹, Yosef Yarden¹², George Santis⁴, Martyn Winn¹³, Boris N. Kholodenko⁵, Marisa L. Martin-Fernandez⁶, Peter Parker^{2,14}, Andrew Tutt³, Simon M. Ameer-Beg^{1,2,||}, and Tony Ng^{1,2,3,15,||}

1 Richard Dimbleby Department of Cancer Research, Randall Division of Cell and Molecular Biophysics, King's College London, Guy's Medical School Campus, London SE1 1UL, UK.

2 Division of Cancer Studies, King's College London, London SE1 1UL, UK.

3 Breakthrough Breast Cancer Research Unit, Research Oncology, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.

4 Department of Asthma, Allergy and Respiratory Science, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.

5 Systems Biology Ireland, University College Dublin, Belfield, Dublin 4, Ireland.

6 Central Laser Facility, Rutherford Appleton Laboratory, Science and Technology Facilities Council, Research Complex at Harwell, Didcot OX11 0QX, UK.

7 Genetics and Molecular Medicine, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.

8 Guy's and St Thomas' Breast Tissue and Data Bank, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.

9 Research Oncology, Division of Cancer Studies, King's College London, Guy's Hospital, London SE1 9RT, UK.

10 Department of Biochemistry, University of Zurich, 190, 8057 Zurich, Switzerland.

11 Department of Biosciences, University of Kent, Canterbury, Kent CT2 7NJ, UK.

12 Department of Biological Regulation, The Weizmann Institute of Science, Rehovot 76100, Israel.

13 Computational Science and Engineering Department, Daresbury Laboratory, Science and Technology Facilities Council, Research Complex at Warrington, Warrington WA4 4AD, UK.

14 Protein Phosphorylation Laboratory, Cancer Research UK, London Research Institute, Lincoln's Inn Fields, London WC2A 3PX, UK.

15 UCL Cancer Institute, Paul O' Gorman Building, University College London, London WC1E 6BT, UK.

|| Corresponding author. E-mail: simon.ameer-beg@kcl.ac.uk (S.A.-B.); tony.ng@kcl.ac.uk (T.N.)

* These authors contributed equally to this work.

† Present address: Laboratory of Single-Molecule Cell Biology, Tohoku University, Graduate School of Life Sciences, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8578, Japan.

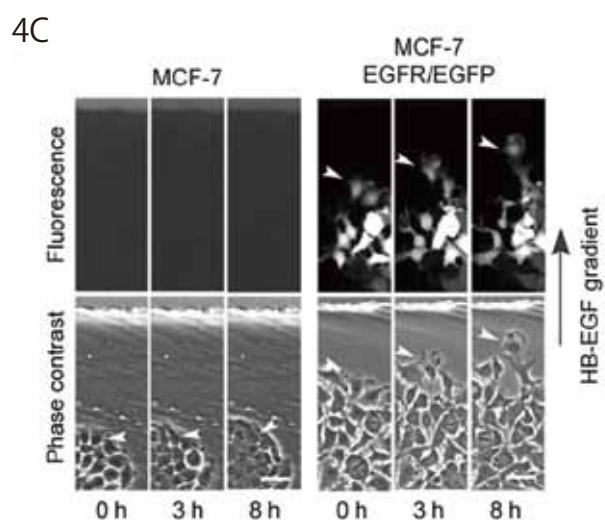
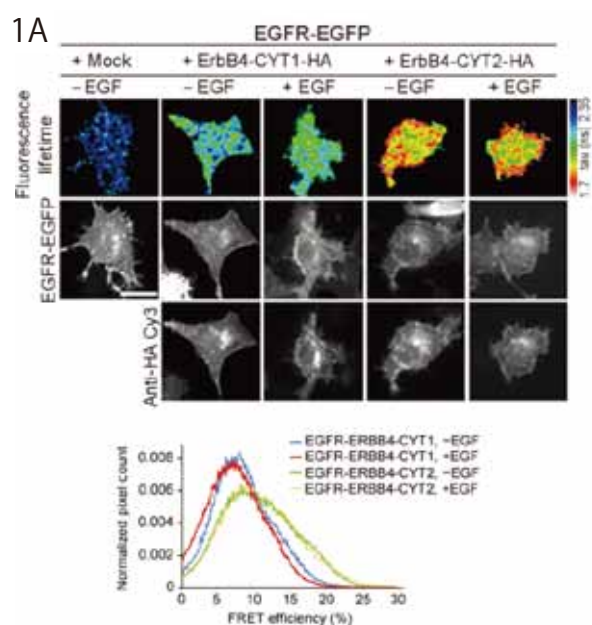
‡ Present address: The Queensland Brain Institute, The University of Queensland, QBI Building (#79), St Lucia, Queensland 4072, Australia.

§ Present address: Department of Imaging Chemistry and Biology Division of Imaging Sciences and Biomedical Engineering School of Medicine King's College London, The Rayne Institute/St. Thomas' Hospital, Lambeth Wing, 4th Floor, London SE1 7EH, UK.

¶ Present address: Department of Pharmaceutical Biology, Groningen Research Institute of Pharmacy, A. Deusinglaan 1, 9713 AV Groningen, Netherlands.

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、乳がん細胞の遊走と増殖を促進する能力をもつ ErbB ファミリーのメンバーである。EGFR を標的とする治療によって、EGFR のその他の ErbB 受容体との二量体化が促進されるが、この二量体化は薬剤耐性の獲得に関連する。ErbB 受容体間の相互作用によって EGFR の生物学が変化する仕組みを理解することで、がん治療を改善する手段が得られる可能性がある。われわれは、EGFR が、ErbB4 の CYT1 および CYT2 バリエント、さらに膜アンカー型細胞内ドメイン (mICD) と直接的に相互作用することを見出した。CYT2 バリエントは、E3 ユビキチンリガーゼ c-Cbl およびアダプター Grb2 を含有する複合体への結合を EGFR と競合することによって、EGFR をリガンド誘導性の分解から保護したが、CYT1 バリエントにはそのような作用は認められなかった。EGFR と ErbB4 CYT2 mICD の両方を過剰発現している培養乳がん細胞では、遊走の増加が認められた。分子モデリングを用いて、われわれは、EGFR 二量体の安定化に関与する残基を同定した。二量体界面のこれらの残基に変異があると、細胞内で複合体が不安定化し、成長因子の刺激による細胞遊走が抑制された。乳房腫瘍 155 例のエクソンアレイ解析では、ER⁺ HER2⁻ 乳がん患者において、ErbB4 CYT2 バリエント

の相対的 mRNA 量が増加していることが明らかになり、この研究の結果は臨床的に重要である可能性が示唆された。われわれは、ErbB シグナル伝達ヘテロ二量体における c-Cbl への結合の競合によって、成長因子の勾配に応じた遊走が促進される機構を提唱する。



Comments

ErbB4は他のErbBと違い、細胞外と細胞内のドメインに切断部位を持ちます。その切断された細胞内ドメインが核内で観察されたことから、核内での働きが注目されてきました。しかし核内に入るのはその一部で、切断されたErbB4の大部分は細胞外のリガンド結合部位だけが切断され、膜にアンカーされています。さらに切断によってキナーゼ活性が常時活性化型になります。このリガンド結合能がないが常時活性化型の受容体は、悪性乳がん細胞によく発現しているErbB2と性質が似ています。本研究では、このErbB4の細胞内ドメインがEGFRのダウンレギュレーションを抑制していることを初めて明らかにしました。さらにこの働きはErbB4のCYT2バリエーションでのみ観察されました。がん患者でのErbB4発現量と予後の関係については議論が分かれてきましたが、本研究によってErbB4のバリエーション別の発現量との関係を調べる必要性が示唆されました。今後は、この新しいErbB4の機能を標的とした分子標的薬の開発が期待されます。

敗血症におけるヒストン介在性の内皮細胞への細胞毒性に対する ロングペントラキシン PTX3 の防御効果

Protective effect of the long pentraxin PTX3 against histone-mediated endothelial cell cytotoxicity in sepsis



左から太期 健二、津本 浩平、浜窪 隆雄

太期 健二

東京大学 先端科学技術研究センター 計量生物医学分野 特任助教

津本 浩平

東京大学大学院 工学系研究科 バイオエンジニアリング専攻 教授

浜窪 隆雄

東京大学 先端科学技術研究センター 計量生物医学分野 教授

Kenji Daigo^{1,*}, Makoto Nakakido^{2,†}, Riuko Ohashi^{3,4}, Rie Fukuda¹, Koichi Matsubara³, Takashi Minami⁵, Naotaka Yamaguchi⁶, Kenji Inoue⁷, Shuying Jiang^{3,8,9}, Makoto Naito³, Kouhei Tsumoto², and Takao Hamakubo^{1,†}

¹ Department of Quantitative Biology and Medicine, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Tokyo 153-8904, Japan.

² Laboratory of Medical Proteomics, Institute of Medical Science, The University of Tokyo, Tokyo 108-8639, Japan.

³ Division of Cellular and Molecular Pathology, Department of Cellular Function, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Niigata 951-8510, Japan.

⁴ Department of Pathology, Niigata University Medical and Dental Hospital, Niigata 951-8520, Japan.

⁵ Laboratory for Vascular Biology, Research Center for Advanced Science and Technology, The University of Tokyo, Tokyo 153-8904, Japan.

⁶ Department of Emergency and Critical Care Medicine, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo 177-8521, Japan.

⁷ Department of Cardiology, Juntendo University Nerima Hospital, Tokyo 177-8521, Japan.

⁸ Niigata College of Medical Technology, Niigata 950-2076, Japan.

⁹ Perseus Proteomics Inc., Tokyo 153-0041, Japan.

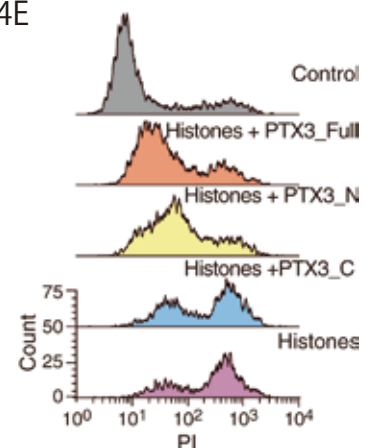
† Corresponding author. E-mail: hamakubo@qbm.rcast.u-tokyo.ac.jp

* Present address: Humanitas Clinical and Research Center, Rozzano, Milan 20089, Italy.

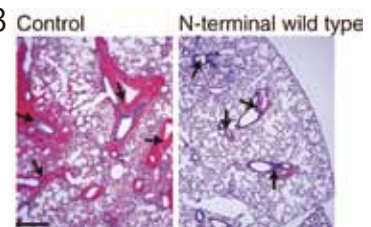
† Present address: Department of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL 60637, USA.

ペントラキシンファミリー内のロングペントラキシンサブファミリーに属するペントラキシン 3 (PTX3) は、自然免疫系において機能する可溶性パターン認識分子である。自然免疫は、感染に対する炎症反応で生命にかかわる可能性のある敗血症から、感染宿主を防御する。細胞外ヒストンは、内皮細胞への細胞毒性作用をもつことから、敗血症死の主な原因と考えられ、治療標的候補となっている。われわれは、PTX3 がヒストンと相互作用して共凝集体を形成し、この共凝集体形成が、多価相互作用と PTX3 の二次構造の障害に依存することを見出した。PTX3 は、*in vitro* と *in vivo* のいずれでも、内皮細胞へのヒストン介在性の細胞毒性に対して、防御効果を示した。さらに、敗血症マウスモデルにおいて、PTX3 の腹腔内投与により死亡率が低下した。ヒストンとの共凝集に必要な PTX3 のアミノ末端領域が、細胞毒性に対する防御に十分であった。われわれの結果から、敗血症における PTX3 の宿主防御効果は、パターン認識を仲介する能力によるものではなく、ヒストンとの共凝集の結果であることが示唆される。このようなロングペントラキシン特異的な効果は、細胞外ヒストンの毒性作用から細胞を防御することを目的とした敗血症治療の基礎となる可能性がある。

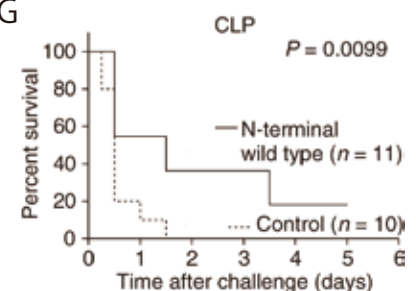
4E



5B



6G



Comments

敗血症は世界中の国や地域において主要な死因となっており、有効な治療法の確立が急がれています。敗血症にみられる多臓器不全の原因として、細胞外ヒストンによる血管内皮細胞傷害が知られています。

今回我々は、自然免疫における液性パターン認識受容体であるペントラキシン 3 (PTX3) がヒストンを凝集させ、ヒストンの傷害活性から内皮細胞を保護する効果があることを見出しました。また、PTX3 の投与は、敗血症モデルマウスの生存率を向上させることがわかりました。これらの結果は、細菌や真菌による敗血症のみならず、ウイルス感染や外傷など大量の細胞壊死による臓器不全の病態にも有効な治療法を提供するものと期待されます。

好評配布中！

シグナル伝達ハンドブック



シグナル伝達関連の研究に有用なキットや試薬をまとめました。巻頭には「注目商品特集」を掲載し、巻末にはプロトコールや、商品の性能を第三者から評価いただいたレポート等を技術情報として掲載しています。

掲載内容

- 注目商品特集
- アポトーシス&オートファジー
- シグナル研究汎用品
- 増殖シグナル・抑制シグナル
- エピジェネティクス
- 技術情報

カタログは弊社ウェブサイトからご請求いただけます。
www.cosmobio.co.jp

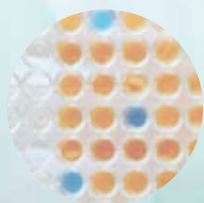
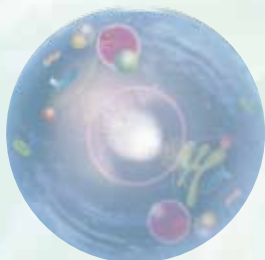


人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

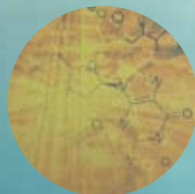
お問い合わせ TEL: (03)5632-9610
 URL : <http://www.cosmobio.co.jp/>



セルベース
アッセイ



イムノアッセイ



生理活性物質



プロテオスタシス
& エピジェネティクス



ゲノミクス



Enzo Life Sciences, Inc. メーカー略号: ENZ

コスモ・バイオはエンゾ・ライフサイエンス社と世界的に提携しています
製品はコスモ・バイオが責任をもってお届けいたします



人と科学のステキな未来へ
コスモ・バイオ株式会社

お問い合わせ TEL: (03)5632-9610
URL: <http://www.cosmobio.co.jp/>