

ID No.	243
研究課題名	肺癌の進展に関わるメンブранаラフィック制御異常のイメージング解析
研究代表者	大場 基 (昭和大学・講師)
研究組織	
受入教員	村上 善則 (東京大学医科学研究所・教授)
研究分担者	松原 大祐 (東京大学医科学研究所・講師)
	伊東 剛 (東京大学医科学研究所・助教)
研究報告書	
<p>Protein kinase C eta(PKC<math>\eta</math>)は、正常扁平上皮細胞の最終分化を促進するCキナーゼとして知られていた。しかし、近年、肺腺癌、乳癌等の悪性化に伴い、著しい発現亢進が認められることが示された。我々は、PKC<math>\eta</math>特異的なshRNAによる発現抑制により、EGFRに変異を有する非小細胞肺癌細胞(NSCLC)にはアポトーシスが、K-rasに変異を有するNSCLCには細胞運動抑制が誘導される。マウス皮下腫瘍形成モデル、肺転移モデル実験により、in vivoにおいてもPKC<math>\eta</math>発現抑制によってNSCLC細胞の増殖能、転移・浸潤能が顕著に阻害されることを確認した。</p> <p>これはEGFR等の増殖因子受容体やE-cadherin, <math>\beta</math>1-integrinなどの接着因子の膜トラフィッキング制御異常、とりわけ細胞膜へのリサイクリング阻害に起因することが明らかとなった。このリサイクリング阻害は、リサイクリングを司るRab11とそのエフェクター分子Rab11coupling protein(RCP)との相互作用が、RCP蛋白質の凝集によって失われるためであった。また、recycling endosome tubuleの形成低下も、リサイクリング阻害の原因であることも見出した。</p> <p>更に、PKC<math>\eta</math>、RCPの下流シグナルとしてracに着目し、細胞内で活性や活性化部位を、FRETprobeを利用したライブセルイメージングによって検討した。その結果、racの局在や活性化が核周辺に局限されており、細胞運動に伴うrac活性の空間的移動が円滑に行われていないことも明らかとなった。</p> <p>これらの結果は、肺癌におけるPKC<math>\eta</math>の果たす役割を明確化すると共に、PKC<math>\eta</math>を標的とした新規の肺癌分子標的治療につながるものと考えている。</p>	