

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		接触抑制 (コンタクトインヒビション) シグナルとその破綻による病態解析			
研究テーマ (欧文) AZ		Functions of Cell Contact Inhibition Signal and Its Disorders			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓)スズキ	名)アキラ	研究期間 B	2011 ~ 2013 年
	漢字 CB	鈴木	聡	報告年度 YR	2013 年
	ローマ字 CZ	Suzuki	Akira	研究機関名	九州大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		鈴木 聡・九州大学生体防御医学研究所・教授			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>Hippo 経路は外部からの接触抑制や細胞張力変化などを感知して活性化され、細胞増殖を負に制御する遺伝子経路としてまずショウジョウバエにおいて見出された。哺乳類 Hippo 経路は、MST キナーゼ/SAV1 と LATS・NDR キナーゼ/MOB の2つのキナーゼ複合体をコアコンポーネントとする。また MOB1 は LATS キナーゼの活性を制御するアダプター蛋白質で、多くのヒト悪性腫瘍において高頻度に異常を伴うことから、がん抑制遺伝子であろうと類推されていた。</p> <p>我々の研究により、MOB1 完全欠損マウスは、原始内胚葉形成異常により着床直後に致死となった。また MOB1 部分欠損マウスは皮膚がん (特に皮膚外毛根鞘癌)、骨肉腫、肝がん、乳がんなど種々の腫瘍形成を全例早期に見たことから MOB1 が強力ながん抑制遺伝子であることを明らかにした。</p> <p>さらに皮膚特異的に MOB1 を完全欠損させるマウスを作製することにより、MOB1 欠損細胞では接触抑制が障害されて細胞数が増える (特に未分化な細胞数が強く増加する) ものの、(おそらく口腔上皮肥厚による嚥下障害により) マウスは生後すぐに栄養不良により死亡した。</p> <p>これまでヒト外毛根鞘がんでは、原因遺伝子が全く不明であったが、我々はヒト外毛根鞘がん症例の多くで、MOB1 の消失や、下流の YAP の活性化を見たことから、外毛根鞘がんの原因には少なくとも MOB1 を含む Hippo 経路が関与することを見出した。</p> <p>このように接触抑制 (コンタクトインヒビション) シグナルとその破綻による病態解析の一端を明らかにすることができ (<i>J Clin Invest</i> 2012)、今後の Hippo 経路を標的とする薬剤開発が、抗がん剤として著効する可能性を示した。</p>					
キーワード FA	MOB1	Hippo	cancer	skin	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Cancer susceptibility and embryonic lethality in Mob1a/1b double-mutant mice.							
	著者名 <sup>GA</sup>	Miki Nishio et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Journal of Clinical Investigation					
	ページ <sup>GF</sup>	4505~4518	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	2	巻号 <sup>GD</sup>	12
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>	Capturing the mammalian Hippo: Elucidating its role in cancer (review)							
	著者名 <sup>GA</sup>	Miki Nishio et al.	雑誌名 <sup>GC</sup>	Cancer science					
	ページ <sup>GF</sup>	~	発行年 <sup>GE</sup>	2	0	1	3	巻号 <sup>GD</sup>	In Press
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要 EZ

Mps one binder 1a (MOB1A) and MOB1B are key components of the Hippo signaling pathway and are mutated or inactivated in many human cancers. Here we show that intact Mob1a or Mob1b is essential for murine embryogenesis and that loss of the remaining WT Mob1 allele in Mob1a( $\Delta/\Delta$ )1b(tr/+) or Mob1a( $\Delta/+$ )1b(tr/tr) mice results in tumor development. Because most of these cancers resembled trichilemmal carcinomas, we generated double-mutant mice bearing tamoxifen-inducible, keratinocyte-specific homozygous-null mutations of Mob1a and Mob1b (kDKO mice). kDKO mice showed hyperplastic keratinocyte progenitors and defective keratinocyte terminal differentiation and soon died of malnutrition. kDKO keratinocytes exhibited hyperproliferation, apoptotic resistance, impaired contact inhibition, enhanced progenitor self renewal, and increased centrosomes. Examination of Hippo pathway signaling in kDKO keratinocytes revealed that loss of Mob1a/b altered the activities of the downstream Hippo mediators LATS and YAP1. Similarly, YAP1 was activated in some human trichilemmal carcinomas, and some of these also exhibited MOB1A/1B inactivation. Our results clearly demonstrate that MOB1A and MOB1B have overlapping functions in skin homeostasis, and exert their roles as tumor suppressors by regulating downstream elements of the Hippo pathway.