

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		転移性癌細胞による浸潤突起形成の分子機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Analysis of the molecular mechanisms of invadopodia formation by metastatic cancer cells			
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓) ヤマグチ	名) ヒデキ	研究期間 B	2011～ 2013 年
	漢字 CB	山口	英樹	報告年度 YR	2011年
	ローマ字 CZ	YAMAGUCHI	HIDEKI	研究機関名	国立がん研究センター
研究代表者 CD 所属機関・職名		独立行政法人 国立がん研究センター 研究所 転移浸潤シグナル研究分野			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 転移性癌細胞を生理的な細胞外基質上で培養すると、アクチン繊維や細胞外基質分解酵素に富む浸潤突起 (Invadopodia) と呼ばれる構造が細胞底部に観察される。浸潤突起は細胞外基質を分解する活性を持ち、癌細胞が基底膜や間質を破壊して浸潤し多臓器へ転移する際に重要な役割を果たすことが示されている。 申請者の所属研究分野では Src の新規基質である CDCP1 を同定し、癌の悪性化に深く関わることを報告している。しかし CDCP1 の詳細な細胞内機能についてはほとんど分かっていない。最近、CDCP1 が一部ゴルジ体や脂質ラフトに局在し、浸潤突起の周囲に存在する輸送小胞に局在していることを見いだしていた。CDCP1 は細胞外基質分解酵素 MMP-9 の分泌に必要であることから、CDCP1 が MMP-9 を含む浸潤突起構成分子の輸送や局在を制御すると考えられる。そこで本研究では、CDCP1 の機能解析を中心にして、浸潤突起形成における細胞内小胞輸送システムの役割と分子機構を明らかにすることを目的とした。 ヒト乳癌細胞株 MDA-MB-231 細胞において、siRNA による CDCP1 の発現抑制を行ったところ、浸潤突起による細胞外基質の分解が顕著に抑制された。CDCP1 は浸潤突起の中心となるアクチン細胞骨格ではなく、周囲に近接して存在する、脂質ラフトやカベオリンを含む膜小胞に局在していた。さらに CDCP1 は浸潤突起の細胞外基質分解活性を担う MT1-MMP と結合し、共に膜小胞に局在していた。CDCP1 の発現抑制により、MT1-MMP 依存的な細胞浸潤能や、浸潤突起への MT1-MMP の集積が阻害された。従って、CDCP1 は MT1-MMP の脂質ラフト及びカベオリン小胞を介した細胞内輸送に関与し、浸潤突起による細胞外基質分解を制御している可能性が示唆された。					
キーワード FA	浸潤突起	CDCP1	MT1-MMP		

(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 ^{GB}	CDCP1 regulates the function of MT1-MMP and invadopodia-mediated invasion of cancer cells.							
	著者名 ^{GA}	Miyazawa Yuri	雑誌名 ^{GC}	Molecular Cancer Research					
	ページ ^{GF}	628~637	発行年 ^{GE}	2	0	1	3	巻号 ^{GD}	11
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}								
	著者名 ^{GA}		雑誌名 ^{GC}						
	ページ ^{GF}	~	発行年 ^{GE}					巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

CDCP1 (CUB-domain-containing protein 1) is a transmembrane protein that regulates anchorage-independent growth and cancer cell migration and invasion. Expression of CDCP1 is detected in a number of cancer cell lines and tissues and is closely correlated with poor prognosis. Invadopodia are actin-based protrusions on the surface of invasive cancer cells that promote the degradation of the extracellular matrix (ECM) via localized proteolysis, which is mainly mediated by membrane-type 1 matrix metalloproteinase (MT1-MMP). MT1-MMP is accumulated at invadopodia by targeted delivery via membrane trafficking. The present study demonstrates that CDCP1 is required for ECM degradation by invadopodia in human breast cancer and melanoma cells. CDCP1 localized to caveolin-1-containing vesicular structures and lipid rafts and was detected in close proximity to invadopodia. Further biochemical analysis revealed that substantial amounts of CDCP1 existed in the Triton X-100-insoluble lipid raft fraction. CDCP1 was co-immunoprecipitated with MT1-MMP and colocalized with MT1-MMP at the vesicular structures. The short interfering RNA-mediated knockdown of the CDCP1 expression markedly inhibited MT1-MMP-dependent ECM degradation and Matrigel invasion and reduced the accumulation of MT1-MMP at invadopodia, as shown by immunofluorescence analysis. These results indicate that CDCP1 is an essential regulator of the trafficking and function of MT1-MMP- and invadopodia-mediated invasion of cancer cells.