

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		TP53 欠損によるがん形成を抑制する新たな機序の研究			
研究テーマ (欧文) AZ		A mechanism on cancer formation dependent on loss of TP53 function			
研究氏 代 表 名 者	カタカナ CC	姓)スエツグ	名)シロウ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	末次	志郎	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	Suetsugu	Shiro	研究機関名	奈良先端科学技術大学院大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		奈良先端科学技術大学院大学バイオサイエンス研究科・教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) 本研究では、がん細胞の形態は、正常細胞とは異なることは周知の事実である。それでは、細胞の形態を制御するタンパク質を改変することによって、がん細胞の形態を正常細胞の形態に戻すことができれば、がん細胞を正常細胞に転換したとすることができるのだろうか？本研究では、がん細胞で多く見られる細胞突起を形成するタンパク質が、TP53 欠損によって誘導されるがん形成にどのように機能しているか調べる。 私たちは、突起構造の細胞膜の形態を直接形成するタンパク質として BAR タンパク質の一つである IRSp53 を発見した。IRSp53 は、がん抑制遺伝子 p53 (TP53) とは独立の遺伝子であり、脂質膜の形状を制御するタンパク質をコードする。IRSp53 は、針状の細胞膜突起の内側に張り付くことで、細胞膜の突起を形成する BAR ドメインを持つ。IRSp53 の脂質結合特異性は、電荷に依存し特異性は低い、シグナル伝達に重要な脂質である PI (4, 5) P₂ および PI (3, 4, 5) P₃ に選択性が見られる。また、IRSp53 は、SH3 ドメインや PDZ 相互作用モチーフ、14-3-3 結合配列などを持ち、さまざまなシグナル伝達タンパク質と相互作用する。また、細胞の突起形成は、細胞運動、浸潤転移の駆動装置になるだけでなく、がんにおいて重要な形態的な変化を伴う上皮間葉転換 (EMT) と関連していることも考えられる。 がん細胞の運動能を促進する現象の一つに上皮間葉転換 (Epithelial to Mesenchymal Transition, EMT) が存在している。EMT においては、E カドヘリンの発現が減弱し、その結果として、細胞間接着が弱まることで、細胞は、運動能を獲得すると考えられている。Inverse BAR (I-BAR) ドメインをもつ Insulin Receptor Substrate of 53kDa Protein (IRSp53) は、細胞の運動に関与すると考えられる突起形成を担っていることが知られている。そこで私たちは IRSp53 が発現している p53 に変異を持つ頭頸部がん由来のがん細胞 (Ca9-22) を用いて、IRSp53 の細胞運動と E カドヘリンの集積における役割を解析した。IRSp53 ノックダウン細胞は、運動性が低下していた。次に、IRSp53 ノックダウン細胞とコントロール細胞における E カドヘリンの発現量を、ウェスタンブロットによって比較したところ、IRSp53 ノックダウン細胞での E カドヘリンの発現が増加していた。また、IRSp53 ノックダウン細胞においては、細胞接着部位で E カドヘリンの集積が増加していた。また、コントロール細胞の細胞間接着部位には、IRSp53 と E カドヘリンが共局在していた。さらに IRSp53 と E カドヘリンはタンパク質複合体を形成することを免疫沈降実験により見出した。これらの実験から、IRSp53 が、カドヘリンを含む細胞間接着の分子集積を調節することで、細胞の運動能や細胞間接着を調節していることを示唆している。					
キーワード FA		細胞膜突起	がん		

(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}	今後発表予定							
	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}	
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}

The cancer cells exhibit different morphology compared to their parental normal cells. However, the significance of the change in morphology for cancer cell progression was poorly understood. In this study, we focused on the cellular protrusion of the head-and-neck-cancer derived cell line, which has mutation in tumor suppressor TP53. We also focused the IRSp53 protein, which has the I-BAR domain that forms membrane protrusion by the direct interaction to the cellular membrane. The knockdown of IRSp53 in this cell line significantly reduced the formation of protrusive structures, and exhibited reduced speed of cell migration. Cellular protrusions are often the accumulation of E-cadherin for cell-cell contact. Surprisingly, the amount of E-cadherin was increased upon the knockdown of IRSp53. Furthermore, IRSp53 formed protein complex with E-cadherin as revealed by immunoprecipitation analysis. Altogether, IRSp53 appeared to be involved in epithelial-mesenchymal transition, which is known to promote the cancer progression including TP53 knockout background.