

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		カベオラ制御分子 ROR1 を基軸とした生体膜ダイナミクス制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Role of ROR1 in cell membrane organization and dynamics			
研究氏 代 表 名 者	カナ CC	姓) ヤマグチ	名) トモヤ	研究期間 B	2017～ 2018年
	漢字 CB	山口	知也	報告年度 YR	2018年
	ローマ字 CZ	Yamaguchi	Tomoya	研究機関名	熊本大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		熊本大学大学院先導機構(併任)大学院生命科学研究部・准教授			
概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。) <p> リネジ生存癌遺伝子である TTF-1 によって転写活性化される ROR1 は、EGFR からの肺腺癌の生存シグナルの維持に必要な受容体型チロシンキナーゼであり、また ROR1 はカベオラ形成を安定化させ、カベオラに集積する様々な受容体の活性化の維持に寄与することで、肺腺癌にとっての重要な生存シグナルを担う。 </p> <p> 本研究の遂行により、肺がん細胞におけるこれまでに報告のない新たな分子機序を介したカベオラ依存的なエンドサイトーシス制御機構を突き止めた。肺腺癌細胞では、ROR1 は CAVIN3 を介して MYO1C と相互作用し、アクチンフィラメント上を移動する小胞輸送に関与することで、細胞膜からのエンドサイトーシスを制御することが判明した。また、ROR1 と CAVIN3 の結合は CAVIN3 の適切な細胞内局在に必須であるが、カベオラ形成そのものには影響を与えないことも分かった。さらに、肺腺癌細胞において、ROR1 と CAVIN3 の相互作用は EGF や IGF-I などのリガンド刺激による PI3K-AKT 軸の生存シグナルをカベオラ依存的なエンドサイトーシスによって生じた初期エンドソームにおいて厳密に制御していることが明らかとなった。 </p> <p> これらの結果から、これまで ROR1 は細胞膜上のカベオラにおいて生存シグナルを担っていると考えられてきたが、エンドサイトーシスによって生じたエンドソームにおいて様々なアダプター蛋白質をリクルートし、肺腺癌細胞の生存シグナルを経時的及び空間的に制御していることが判明した。 </p>					
キーワード FA	生体膜	肺がん	カベオラ	エンドサイトーシス	

(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}								
	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 receptor tyrosine kinase-like orphan receptor 1 (ROR1) is a transcriptional target of the lineage-survival oncogene NKX2-1/TTF-1 in lung adenocarcinomas. In addition to its kinase-dependent role, ROR1 functions as a scaffold protein to facilitate interaction between CAV1 and CAVIN1, and consequently maintains caveolae formation, which in turn sustains pro-survival signaling toward AKT from multiple RTKs, including EGFR, MET, and IGF-IR. Therefore, ROR1 is an attractive target for overcoming EGFR-TKI resistance due to various mechanisms such as EGFR T790M double mutation and bypass signaling from other RTKs.

Here, we report that ROR1 possesses a novel scaffold function indispensable for efficient caveolae-dependent endocytosis. CAVIN3 was found to bind with ROR1 at a site distinct from sites for CAV1 and CAVIN1, a novel function required for proper CAVIN3 subcellular localization and caveolae-dependent endocytosis, but not caveolae formation itself.

Furthermore, evidence of a mechanistic link between ROR1-CAVIN3 interaction and consequential caveolae trafficking, which was found to utilize a binding site distinct from those for ROR1 interactions with CAV1 and CAVIN1, with RTK-mediated pro-survival signaling towards AKT in early endosomes in lung adenocarcinoma cells was also obtained.

The present findings warrant future study to enable development of novel therapeutic strategies for inhibiting the multifaceted scaffold functions of ROR1 in order to reduce the intolerable death toll from this devastating cancer.