

【基盤研究(S)】

生物系 (総合生物)



研究課題名 Wnt シグナルネットワークの異常によるがん発症の新規分子機構の解明

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

きくち あきら
菊池 章

研究課題番号：16H06374 研究者番号：10204827

研究分野：総合生物

キーワード：Wnt シグナル、Arl4c、Dkk1、CKAP4、Wnt5a

【研究の背景・目的】

Wnt は胎生期において器官形成に必須の分泌タンパク質であり、Wnt が活性化する2つのシグナル経路、 β -カテニン依存性経路と β -カテニン非依存性経路の意義が幹細胞生物学を含めた発生生物学的な視点で精力的に解析されてきた。一方、出生後 Wnt シグナルは器官のホメオスタシスの維持に関与するとされているが、その分子機構は十分に理解されていない。Wnt シグナルの異常はがんとの関わりが深く、この10数年間 β -カテニン依存性経路を構成する分子を標的としたがん治療の開発が試みられてきたが、いまだに成果を得るに至っていない。一方、 β -カテニン非依存性経路もがんや炎症に関与することが明らかになってきたが、本経路を活性化するリガンド Wnt5a の発現と腫瘍形成の関連はがん種により異なる可能性があり、その全貌は明らかでない。本研究では Wnt シグナルの異常による発がん機構において未解決な問題、すなわち β -カテニン依存性経路の新規下流シグナル経路による腫瘍形成の分子機構と、 β -カテニン非依存性経路による腫瘍形成と炎症応答の制御機構を明らかにすることを目的とする(図1)。

【研究の方法】

本研究では、Wnt シグナルの異常による新規腫瘍形成機構を解明するために、下記の実験を遂行する。

1. 腫瘍形成における Arl4c の発現制御と作用機構の解明 Arl4c の発現制御機構と活性制御機構、作用機構を、がん細胞株を用いて解析する。マウスがんモデルを用いて Arl4c の発現による腫瘍形成機構を解析する。

2. 腫瘍形成における CKAP4 の細胞内局在と作用機構の解明 CKAP4 の小胞体から細胞膜への輸送機構と Dkk1-CKAP4 経路による細胞増殖機構を、がん細胞株を用いて解析する。マウスがんモデルを用いて、Dkk1-CKAP4 経路の異常による腫瘍形成機構を解析する。

3. 炎症を伴った腫瘍形成における Wnt5a の発現制御と作用機構の解明 Wnt5a の発現制御と細胞増殖機構を、がん細胞株を用いて解析する。マウスがんモデルを用いて、Wnt5a を介した腫瘍細胞と炎症細胞との相互作用を解析する。

【期待される成果と意義】

Wnt シグナルの異常による新規の細胞がん化の分子基盤を確立できることが本研究の意義である。

1. Wnt/ β -カテニン依存性経路の新規下流シグナル

経路による腫瘍形成の分子基盤の確立

私共は3次元培養法を用いることにより上皮細胞の増殖を促進する新規のシグナル経路として Arl4c 経路と Dkk1-CKAP4 経路を見出している。これらのシグナル経路による腫瘍形成の分子機構が明らかになる。

2. Wnt/ β -カテニン非依存性経路による腫瘍形成と炎症応答の制御の解明

炎症を伴ったがん組織において、Wnt5a/ β -カテニン非依存性経路がどのように活性化されて、腫瘍形成を誘導するのかが明らかになる。

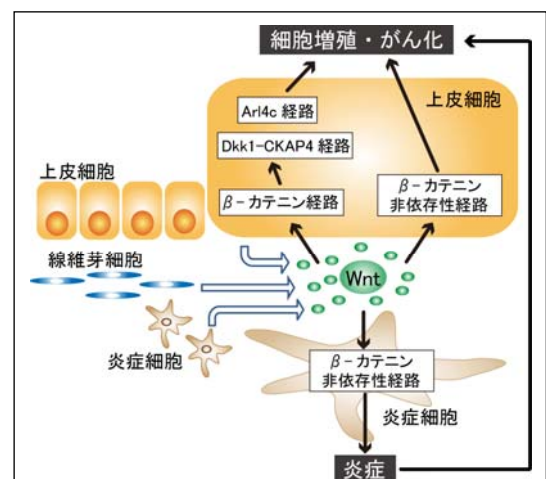


図1 研究の概略

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

・Kimura, H., Fumoto, K., Shojima, K., Nojima, S., Osugi, Y., Tomihara, H., Eguchi, H., Shintani, Y., Endo, E., Inoue, M., Doki, Y., Okumura, M., Morii, E., and Kikuchi, A. CKAP4 is a Dickkopf1 receptor and is involved in tumor progression. *J. Clin. Invest.* doi:10.1172/JCI84658, 2016

・Matsumoto, S., Fujii, S., Sato, A., Ibuka, S., Kagawa, Y., Ishii, M., and Kikuchi, A. A combination of Wnt and growth factor signaling induces Arl4c expression to form epithelial tubular structures. *EMBO J.* 33, 702-718, 2014

【研究期間と研究経費】

平成28年度-32年度 136,300千円

【ホームページ等】

<http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molbiobc/>
akikuchi@molbiobc.med.osaka-u.ac.jp