



Hippo-YAP1経路によるがんの発症進展制御機構

研究者所属・職名： 医学研究科・教授

ふりがな すずき あきら

氏名：鈴木 聡

主な採択課題：

- [基盤研究\(A\)「癌抑制遺伝子の個体における機能と制御」\(2017-2020\)](#)
- [基盤研究\(A\)「遺伝子改変マウスを用いた癌抑制遺伝子研究の展開と応用」\(2012-2015\)](#)

分野：腫瘍学、医化学、病態医化学

キーワード：Hippo-YAP経路、扁平上皮がん、頭頸部がん、子宮頸がん

課題

●なぜこの研究をおこなったのか？（研究の背景・目的）

(1)細胞密度など細胞周囲環境はHippo-YAP経路（図1）を介して細胞増殖を制御すること、(2)多くのがんでYAP活性が亢進していること、などから近年がんにおけるHippo-YAP経路が大いに注目されている。また、頭頸部がんや子宮頸がんは、HPVウイルス感染、喫煙、p53不活化などの種々の原因がいわれてきたが、これらの異常だけでは、直ちにがんを発症しないことから、他の重要な要因も示唆されていた。そこで我々は、Hippo-YAP1経路の、頭頸部がんや子宮頸がんなどの扁平上皮がん発症や進展に与える影響を解析することにした。

●研究するにあたっての苦労や工夫（研究の手法）

(1)組織特異的に内因性のYAP1を活性化するマウス(MOB1欠損マウス)の作製、(2)YAPを活性化する細胞株の樹立、(3)既存のYAP抑制剤、などを用いてHippo-YAP1経路の頭頸部がんや子宮頸がんの発症進展に与える影響を解析した。

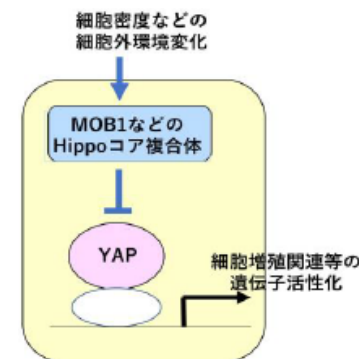


図1 Hippo-YAP経路



Hippo-YAP1経路によるがんの発症進展制御機構

研究成果

●どんな成果がでたか？どんな発見があったか？

頭頸部がんはMOB1欠損後（内因性YAP活性化後）7日以内に早期がん（舌上皮内がん）を呈し、28日目には全例で進行がんを呈した（図2）。また子宮頸部でもMOB1欠損後7日以内に早期がんを見た（図3）。このように、Hippo-YAP経路は、その破綻により超早期にがんが起こることから、これら扁平上皮がんの発症のマスターレギュレーターであることを初めて明らかにした。

また、これまで頭頸部がんや子宮頸がんの原因と言われているHPV感染、喫煙、p53不活化などが、YAP活性を亢進させることから、これら原因によるYAP活性化の蓄積によって、YAP活性がある閾値を超えたときにがんの発症に到するという仮説を初めて提唱した。

さらに、がん化した後もYAPがさらに活性化することによってがんが進展すること、YAP阻害剤がこれらの腫瘍の発症や進展を抑制することなども示した。

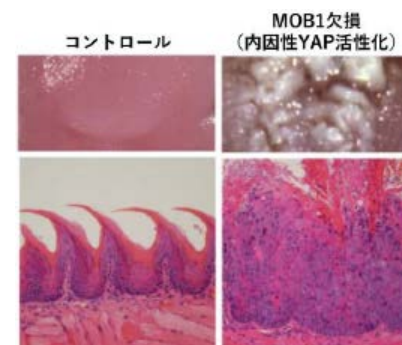


図2 YAP活性化による早期頭頸部がん（舌がん）の発症

今後の展望

●今後の展望・期待される効果

YAP経路はこれらがんの治療に向けた薬剤の良い標的となることが期待される。

また本マウスは（1）最速の自然発がんモデルマウスであること、（2）自然発症のがんが同期しておること、などから頭頸部がんや子宮頸がんに対する新薬開発研究のみならず、一般的ながん研究にも格好のモデルマウスとなる。

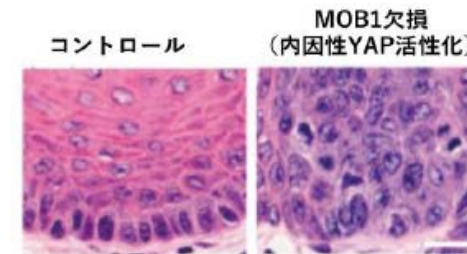


図3 YAP活性化による早期子宮頸がんの発症