

自己評価報告書

平成 23 年 4 月 1 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2008 ～ 2011

課題番号：20247027

研究課題名（和文）上皮間充織形質転換（EMT）における浸潤性獲得機序の解析

研究課題名（英文） Invasiveness acquired during EMT

研究代表者

佐邊 壽孝（SABE HISATAKA）

北海道大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：40187282

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・医化学一般

キーワード：EMT、浸潤、Arf GTPases、E-cadherin、endocytosis、AMAP1

1. 研究計画の概要

上皮間充織形質転換 (EMT) は外胚葉由来細胞が中胚葉 (間充織) 細胞様形質を獲得し、運動性や浸潤性を獲得する過程である。EMT 様変化は多くの癌細胞の浸潤転移にも関与し、その分子機構を明らかにする事は生物学的不のみならず医学的にも注目されている。EMT の実態をなす根幹の側面は E-cadherin の不活性化とある種の integrin の活性化である。本研究では EMT における浸潤性獲得機序の解析を主な目的とする。その為、まずは TGF β 1 による E-cadherin の不活性化の分子機構を明らかにする。

2. 研究の進捗状況

Arf6 の活性化は E-cadherin 接着の破壊をもたらす。Arf6 の不活性化はその安定化に寄与する。まず、EphA2 の下流に Git1 が存在し、Git1 が Arf6 を不活性化し E-cadherin 接着を安定化させることを明らかにした。EphA2 と Git1 との連携は Nck1 が介在した。続いて、Arf6 活性化による E-cadherin の不活性化に解析を進めた。それまでに、EPB41L5 が EMT において発現誘導されること、EPB41L5 は p120catenin に結合するが、そのことにより E-cadherin から p120catenin を解離させ、E-cadherin の endocytosis を引き起こす事を見いだしている。TGF β 1 により EMT を誘導できるマウス乳腺上皮細胞 NMuMG をモデルとし、TGF β 1 による E-cadherin の不活性化の分子機構の解析を行い、EPB41L5 は AMAP1 に結合する事、その事により Arf6 の支配下に入ること、その際の Arf6 活性化因子は GEP100 であることを明らかにしている。現在、TGF β 1 による GEP100 の活性化機構の解析を進めている。

3. 現在までの達成度

②概ね順調に進展している。
しかし、一連の解析の結果から、ゲノム変異の可能性と影響を考慮する必要が出て来ており、当初予期したことを超えた研究の広がりを見せている。一方、このこととも関連するが、TGF β 1 による GEP100 の活性化機構の解明が当初に予想したよりもずっと複雑であることが分かって来た。

4. 今後の研究の推進方策

TGF β 1 による GEP100 の活性化機構を明らかにする。その為、gene expression profiling や p53 status など、シグナル経路だけではなく、細胞全体で起こっている事を視野に入れた解析を進めつつある。

5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計 13 件)

- ① EphA2 engages Git1 to suppress Arf6 activity modulating epithelial cell-cell contacts. Miura K., Nam J. M., Kojima C., Mochizuki N., Sabe H. Mol Biol Cell. 20:1949-1959 (2009). 査読有
- ② The EGFR-GEP100-Arf6-AMAP1 signaling pathway specific to breast cancer invasion and metastasis. Sabe H., Hashimoto S., Morishige M., Ogawa E., Hashimoto A., Nam J. M., Miura K., Yano H. and Onodera Y. Traffic. 10: 982-993 (2009). 査読有
- ③ EPB41L5 functions to

post-transcriptionally regulate cadherin and integrin during epithelial-mesenchymal transition. Hirano M., Hashimoto S., Yonemura S., Sabe H. and Aizawa S. *J Cell Biol.* 182: 1217-1230 (2008). 査読有

- ④ Fbx8 makes Arf6 refractory to function via ubiquitination. Yano H., Kobayashi I., Onodera Y., Luton F., Franco M., Mazaki Y., Hashimoto S., Iwai K., Ronai Z. and Sabe H. *Mol Biol Cell.* 19: 822-832 (2008). 査読有
- ⑤ GEP100 links epidermal growth factor receptor signalling to Arf6 activation to induce breast cancer invasion. Morishige M., Hashimoto S., Ogawa E., Toda Y., Kotani H., Hirose M., Wei S., Hashimoto A., Yamada A., Yano H., Mazaki Y., Kodama H., Nio Y., Manabe T., Wada H., Kobayashi H. and Sabe H. *Nat Cell Biol.* 10: 85-92 (2008). 査読有

[学会発表] (計 6 件)

- ① Sabe H., The Arf6-AMAP1 Pathway Contributes to Cancerous EMT, 第 69 回日本癌学会学術総会, 大阪, September 23, 2010
- ② Sabe H., Integrin activation and E-cadherin inactivation by the Arf6 pathway specific to breast cancer invasion and metastasis. 第 6 回 OOTR 年次学会, 京都, February 25, 2010
- ③ Sabe H., メンブレントラフィックと癌浸潤形質獲得機序, 第 82 回日本生化学会, 神戸, October 21, 2009
- ④ Sabe H., Integrin activation and E-cadherin inactivation by the Arf6 pathway specific to breast cancer invasion and metastasis.、2009 FEBS workshop, Seefeld, September 6, 2009