

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22700864

研究課題名(和文) Mats 遺伝子による腫瘍発症制御

研究課題名(英文) Regulation of liver tumor development by Mats gene

研究代表者

王 嘉(WANG JIA)

九州大学・稲盛フロンティア研究センター・学術研究員

研究者番号：60572245

研究成果の概要(和文):

Hippo シグナル伝達経路はショウジョウバエ器官サイズを規定し、哺乳類においても細胞接触による増殖抑制・器官サイズ制御・腫瘍制御に重要であることがわかりつつある。Mats 遺伝子は Hippo シグナル経路の中核 Lats キナーゼの調節サブユニットであり、転写補助因子である Yap/Taz をリン酸化してその核局在を排除することにより、細胞増殖が抑制される。近年 Hippo 経路の中の Nf2、Mst1/2、WW45、Lats1、Yap 遺伝子が腫瘍発生に重要であることが報告された。そこで我々は Mats の機能を解析するために Mats1、Mats2 欠損マウスを作製し、Mats が発生や腫瘍制御に重要であることを見出した。また肝臓特異的な Mats 欠損マウスは高率に肝癌が発症することも見出した。今後、Mats を含む Hippo シグナルを標的とする薬剤開発が、癌の治療薬につながるものと思われる。

研究成果の概要(英文):

Recent studies in *Drosophila* suggest that the Hippo intracellular signaling pathway plays an important role in the control of organ size, cell proliferation, and tumor development. Central to the Hippo pathway is the kinase cascade consisting of Mst kinase, WW45, Lats kinase, and its regulatory subunit Mats. Lats associates with Mats to restrict cell proliferation primarily by regulating Yap/Taz, the primary downstream effector of the Hippo pathway. We have generated Mats1/2 mutant mice, and found that Mats1/2 are important for the embryogenesis and tumor regulation. In addition, we found that all of liver-specific Mats1/2 deficient mice showed liver tumors. Chemicals targeting the Hippo pathway including Mats, may become the new drugs for the treatment of tumors.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・病理学

キーワード：Hippo シグナル経路、Mats、肝臓癌

1. 研究開始当初の背景

Hippoシグナル伝達経路はショウジョウバエにおいて器官サイズを規定するものとして最初に同定され、近年では哺乳類においても細胞接触による増殖抑制・器官サイズ制御・腫瘍化制御に重要であることがわかってきた。

Hippo 経路の中核をなすものは、Mstキナーゼとその調節分子 WW45, Lats キナーゼとその調節分子 Mats である。

2. 研究の目的

Hippo 経路には、MST 4 種類、RASSF10 種類、Mats 7 種類、Lats 4 種類など相同分子が非常に多いために、今後各々の分子の機能解析が重要となる。今回我々はヒト悪性腫瘍において高頻度に発現異常をみ、さらに遺伝子変異も多く報告されている Mats に注目し、その機能を解析する。

3. 研究の方法

Mats の機能を解析するために、Mats1, Mats2 単独欠損マウスを作製したが、これら単独欠損マウスには表現型をみないために、ダブル欠損マウスを作製し、その機能を解析する。

また Hippo 経路遺伝子は特に肝癌発生に重要であることが報告されているために、肝臓特異的な Mats1/2 ダブルホモ欠損マウスも作製して、肝臓における Mats の機能を詳細に解析する。

4. 研究成果

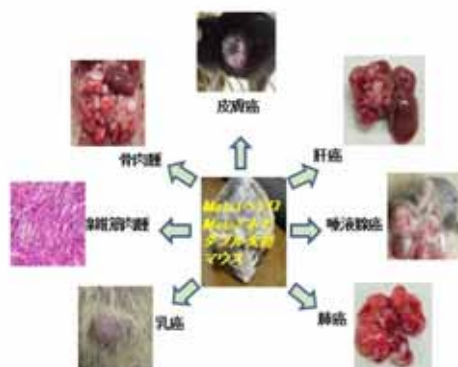
Mats1/2 全身欠損マウスや肝細胞特異的 Mats1/2 欠損マウスを作製し、以下の結果を得た。

(1) Mats1/2 全身欠損マウス：

Mats1/Mats2 全身ダブルホモ欠損マウスは、胎生早期に致死となり、Mats が発生に必須な分子であることを見出した。

次に Mats1 ホモ/ Mats 2 ヘテロダブル欠損マウスや Mats1 ヘテロ/ Mats 2 ホモダブル欠損マウスを作製したところ、図 1 のような種々の腫瘍を全例形成した

図 1 Mats 欠損マウスにみられる種々の腫瘍



(2) 肝細胞特異的 Mats1/Mats2 ダブルホモ欠損マウス

肝臓特異的 Mats1/2 ダブルホモ欠損マウスは生後直後から著しい肝腫大と A6 陽性の未分化なオバール細胞の過形成を認め (図 2)、全例肝癌を呈して死亡した (図 3)。

図 2. Mats1/2 ホモ欠損によるオバール細胞の増加

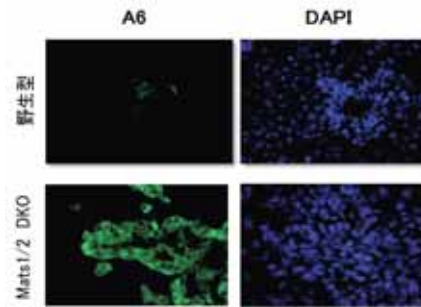
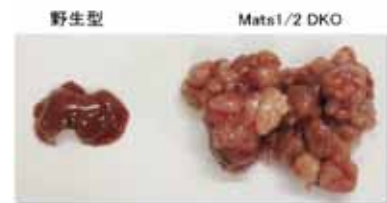
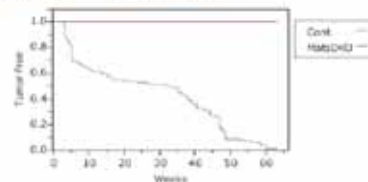


図 3. Mats1/2 ホモ欠損による肝腫瘍の発症

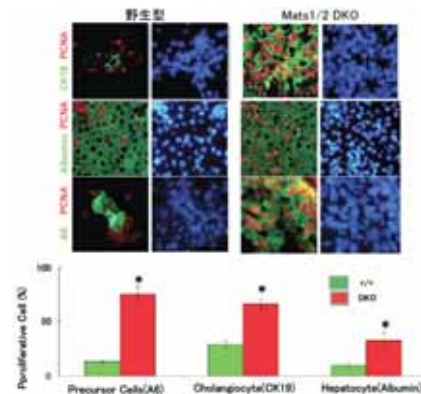


Mats欠損マウスの肝腫瘍形成率



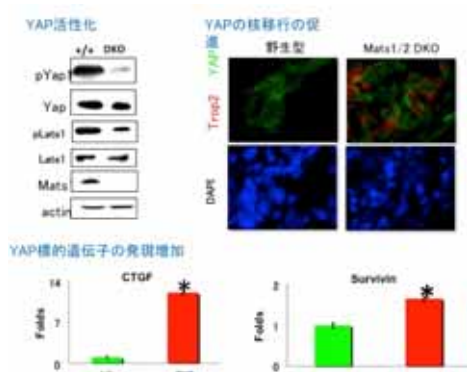
このマウスでは、肝細胞・胆管細胞、及びこれらの共通未分化細胞であるオバール細胞が増殖亢進し、その増殖程度は特にオバール細胞で最も強いことが判明した。

図 4. Mats1/2 ホモ欠損による細胞増殖亢進



生化学的には、Mats 欠損マウスでは Yap のリン酸化の減少とともに Yap の核移行が亢進し、Yap 下流の Ctgf、Survivin 等の発現上昇をみた (図 5)。

図 5 . Mats1/2 ホモ欠損による生化学的变化



以上の結果から、Mats が Hippo 経路の活性制御を通して、発生や腫瘍発症の制御に重要な役割を担うことが示唆された。

今後、Hippo 経路を標的とする薬剤が、抗腫瘍薬として有用になることは間違いない。

#### 5 . 主な発表論文等

(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 1 件)

Masato Sasaki, Kohichi Kawahara, Miki Nishio, Koshi Mimori, Ryunosuke Kogo, Koichi Hamada, Bunsho Itoh, Jia Wang, Yukako Komatsu, Yong Ryoul Yang, Hiroki Hikasa, Yasuo Horie, Takayuki Yamashita, Takehiko Kamijo, Yanping Zhang, Yan Zhu, Carol Prives, Toru Nakano, Tak Wah Mak, Takehiko Sasaki, Tomohiko Maehama, Masaki Mori & Akira Suzuki, Regulation of the MDM2-P53 pathway and tumor growth by PICT1 via nucleolar RPL11, *Nature Medicine*, 17, 944-951 (2011).

〔学会発表〕(計 2 件)

1. 西尾美希、濱田浩一、王嘉、伊東文祥、河原康一、佐々木雅人、鈴木聡、Mats (Mob1) による個体発生と腫瘍発症制御、「がん研究支援班」個体レベル研究のワークショップ、大津、2011 年 2 月
2. 西尾美希、濱田浩一、佐々木雅人、伊東文祥、王嘉、小西弘晃、河原康一、佐々木雅彦、鈴木聡、The role of the tumor suppressor gene MATS1 (Mob1) in the Hippo signaling pathway、第 69 回日本癌学会学術集会、大

阪、2010 年 9 月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6 . 研究組織

(1) 研究代表者  
王 嘉 (WANG JIA)  
九州大学  
研究者番号：60572245

(2) 研究分担者：該当なし

(3) 連携研究者：  
鈴木 聡 (九州大学・生体防御医学研究所)