

脂肪細胞分化制御因子 fad104 の がん細胞の浸潤・転移抑制因子としての機能

名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程 3年 加藤 大輝

がんは日本国内にとどまらず、世界的にみても死因の上位を占めており、疾病対策上の最重要課題として研究がなされている。医療技術の向上ならびに多数の抗がん剤の開発により、がん治療は向上した。しかし、遠隔転移を伴うがん患者では、未だに5年生存率が顕著に低い。既存の抗がん剤は細胞増殖の抑制や細胞死を誘発するものが多く、浸潤・転移を抑制する抗がん剤は未だ開発が進んでいない。それゆえ、がんの治療を考える上で、がん細胞の浸潤・転移の分子メカニズムを解明することが重要である。がん細胞の浸潤・転移には細胞の接着等を制御する様々な因子が関与することが報告されているが、その全容が解明されたとは言い難い。

Factor for adipocyte differentiation 104 (fad104) は脂肪細胞分化初期に一過性に発現が上昇する遺伝子として当研究室で単離された新規遺伝子である。当研究室では、fad104 が脂肪細胞分化だけに限らず、骨細胞分化ならびに肺の器官形成に重要な役割を担うことを明らかにしている。さらに、これらの知見に加え、当研究室で樹立した fad104 欠損マウスから得られた mouse embryonic fibroblasts (MEFs) を用いた検討により、fad104 が細胞の接着、移動を制御することも報告している。Fad104 が細胞の接着等を制御することから、本研究ではがん細胞の浸潤・転移に着目し、検討を行った。

まず初めに、転移性の異なる2種類のがん細胞における fad104 の発現量を評価した。高転移性のヒトメラノーマ由来 A375SM 細胞および低転移性の A375C6 細胞における fad104 の発現量を検討した結果、低転移性の A375C6 細胞と比べ、高転移性の A375SM 細胞では fad104 の発現量が有意に低いことを明らかにした。

次に、transwell invasion assay を用いて、メラノーマ細胞の浸潤能に与える影響を解析した。その結果、fad104 を過剰発現させたメラノーマ細胞では浸潤能が低下し、fad104 を発現抑制させた細胞では浸潤能が亢進した。また、fad104 の過剰発現により、浸潤に重要な mmp2 の発現量が低下した。これらの結果より、fad104 はメラノーマ細胞の浸潤能を負に制御することが明らかになった。

次に、メラノーマ以外のがん細胞においても fad104 が機能するか調べるため、ヒト乳がん由来 MDA-MB-231 細胞を用いて、fad104 が浸潤能に与える影響を検討した。その結果、fad104 の過剰発現により MDA-MB-231 細胞の浸潤能が低下したことから、fad104 はメラノーマだけに限らず、乳がん細胞を始め様々ながん細胞において機能している可能性が考えられた。

次に、転移能に与える影響を解析した。Fad104 安定発現細胞を樹立し、マウスに尾静注することにより肺への転移能を評価した。その結果、コントロールでは、肺表面全体に無数のコロニーが形成されたのに対し、fad104 安定発現細胞では、形成されたコロニーの数が顕著に減少した。この結果より、fad104 はがん細胞の転移能を抑制

することが明らかになった。

次に、fad104 が浸潤・転移を抑制する分子メカニズムの解明を目指した。がん細胞の浸潤・転移には signal transducer and activator of transcription (STAT)経路が重要な役割を担うことが知られている。特に STAT3 に関しては、多くのがん細胞において恒常的に活性化されていることが報告されていることから、STAT3 のリン酸化レベルに着目し検討した。その結果、fad104 の過剰発現により、STAT3 のリン酸化レベルが減少した。一方、fad104 を発現抑制させた結果、STAT3 のリン酸化レベルが亢進した。さらに、fad104 は STAT3 の転写活性化能を抑制することもわかった。これらの結果より、fad104 は STAT3 シグナルを阻害することによりメラノーマ細胞の浸潤・転移を抑制する可能性が考えられた。

FAD104 はタンパク質間の相互作用に重要な Proline-rich 領域を有していることから、次に FAD104 と STAT3 が相互作用するか否かを解析した。その結果、FAD104 と STAT3 が相互作用すること、および、小胞体において FAD104 と STAT3 は一部共局在することもわかった。

以上の結果より、fad104 はがん細胞において STAT3 の活性化を阻害することにより浸潤・転移に重要な mmp2 を

始めとする標的因子の発現を抑制し、がん細胞の浸潤・転移を負に制御している可能性が考えられた。また、FAD104 と STAT3 が相互作用することから、STAT3 の活性化制御には相互作用が重要であると考えられた(図 1)。今後は、FAD104 と STAT3 の相互作用部位を同定するとともに fad104 が STAT3 の活性化を制御するより詳細な分子機構の解析を行い、転移を抑制する新規抗がん剤の開発へとつなげたい。

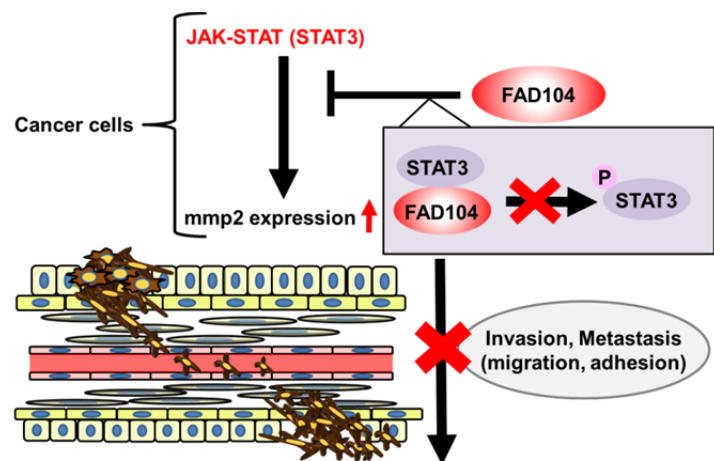


図1. がん細胞の浸潤・転移におけるfad104の役割のモデル図

(発表論文)

(1) **Katoh D.**, Nishizuka M., Osada S. and Imagawa M.: Fad104, a positive regulator of adipocyte differentiation, suppresses invasion and metastasis of melanoma cells by inhibition of STAT3 activity. *PLoS ONE*, 10 (2): e0117197 (2015).

(2) Kishimoto K., Nishizuka M., **Katoh D.**, Kato A., Osada S. and Imagawa M.: Fad104, a regulatory factor of adipogenesis, acts as a novel regulator of calvarial bone formation.

J. Biol. Chem., 288 (44):31772-31783 (2013).