



がんの転移を調節するタンパク質 Mdm2 と新たな仕組みを発見 ～がんの新たな治療薬の開発につながる可能性～

千葉大学大学院医学研究院の田中知明教授とコロンビア大学の Carol Prives 教授の国際共同研究チームは、がんの転移に働く遺伝子発現の新しいメカニズムを解明しました。がん抑制遺伝子産物 p53 を抑制することが知られているタンパク質である Mdm2 が、p53 との関係とは独立して、Sprouty4^{注1)} の制御を介してがん細胞の遊走^{注2)} や浸潤、接着斑^{注3)} の形成を促進し、がんの浸潤や転移を促進するメカニズムを明らかにしました。このように、がんの転移に関わる因子の解析が進むことで、がんの新たな治療法の開発が期待できます。

本成果は、英国科学誌 Nature Communications に 2024 年 8 月 20 日に掲載されました。

■ 研究の背景

潜在的ながん遺伝子(産物)として報告されている Mouse Double Minute 2 (Mdm2) は、p53 と結合し、p53 の活性を制御するのに重要な役割を担うことが知られています。Mdm2 は、単独あるいは Mdm2 と似た機能や構造を持つ MdmX と複合体を形成し、p53 を分解に導きます。Mdm2 と MdmX はともに多くの腫瘍で過剰発現しており、Mdm2 は DNA 修復、細胞生存や増殖、細胞の遊走の調節、転移の促進など腫瘍の形成に関わる多くのプロセスを制御することが示されていました。しかし、Mdm2 による細胞の遊走調節の仕組みは十分に明らかにされていません。しかも、これまでの多くの研究では、細胞遊走の解析は野生型あるいは変異型 p53 を持った細胞株を用いて行われていて、細胞遊走に変化が生じてても p53 による細胞応答への影響を受けてしまうという問題がありました。

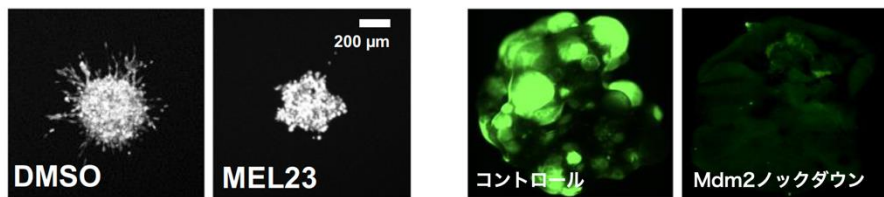
■ 研究の成果

研究チームは、p53 を欠失したヒト線維肉腫とヒト肺がんの細胞株を使って Mdm2 や MdmX の発現抑制や、阻害剤を用いた Mdm2 の機能阻害を行ったところ、2D モデルおよび 3D 腫瘍スフェロイドモデルにおいて Mdm2/MdmX の機能阻害が細胞の遊走やがん細胞の浸潤、転移を抑えることを示しました(図 1)。そのメカニズ

ムを調べると、Mdm2 の発現抑制や機能阻害により接着斑の数とサイズが減少すること、細胞の遊走や細胞外マトリックス^{注4)} との相互作用に関連したプロテオーム^{注5)} が変化することが示されました。

さらにここで変化したタンパクについて調べたところ、Mdm2/MdmX が Sprouty4 の発現や体内での移動に悪影響を与えていること、Mdm2 が接着斑の形成と転移を促進するには Sprouty4 の発現を抑制することが必要であり、Sprouty4 による細胞遊走の制御には RhoA (細胞骨格、接着、運動を調節する分子) の抑制を介することが明らかとなりました(図 2)。

図1 Mdm2/MdmXの抑制または阻害によるがん浸潤や転移の抑制



Mdm2/MdmX活性を阻害すると、がん細胞浸潤が減少した。

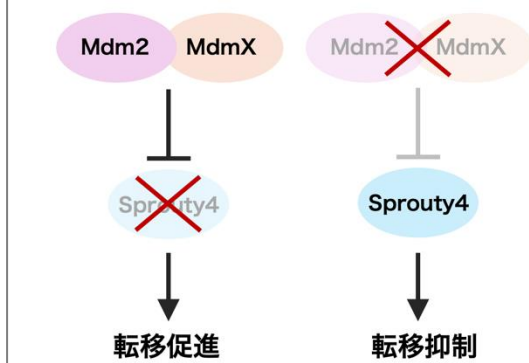
DMSO:ジメチルスルホキシド、コントロール
MEL23:Mdm2とMdmXの阻害剤

Mdm2をノックダウン(遺伝子発現量を減少させること)したがん細胞をマウスに注入すると、コントロール(Mdm2をノックダウンしていない場合)と比べてがん転移巣が抑制された。

■今後の展望

本研究により、Mdm2 が p53 とは独立してがんの転移を促進する仕組みを明らかにしました。臨床試験中の Mdm2 阻害剤の多くは、Mdm2 と p53 を解離させる薬剤を用いて、野生型 p53 を持つ腫瘍をターゲットとしています。一方で、がんの半数以上は p53 に変異や欠失があり、これらの Mdm2 阻害剤の有効性は一部の腫瘍に限られる可能性があります。本研究の結果は、p53 を欠失した変異型 p53 の腫瘍の治療にも有効であることが示唆されました。今後は、これらの分子をターゲットにした新規治療法の開発が期待されます。

図2 Mdm2/MdmXによるがん転移の制御モデル



■用語解説

注 1) Sprouty4 : さまざまなシグナル伝達経路を調節する役割を果たすタンパク質。細胞の異常な増殖や分化を防ぐ重要な役割を持ち、これまでがん細胞の遊走を抑えることは報告されていたが、Mdm2 との関わりは報告がなかった。

注 2) 細胞遊走 : 細胞が生体内のある場所から別の場所に移動すること。がん細胞の遊走により、移動した臓器や組織で増殖するとがんの浸潤や転移につながる。

注 3) 接着斑 : 細胞と細胞外基質が接着する場所。細胞の細胞外基質への接着は、主として Focal adhesion と呼ばれる細胞表面の特定の構造で起きていて、細胞内の細胞骨格タンパクが細胞表面のセンサー分子、インテグリンを介して細胞外基質と連結する。

注 4) 細胞外マトリックス : 細胞の周囲に形成される線維状あるいは網目状の構造体のこと。細胞の物理的足場となるだけでなく、細胞と相互作用することで細胞の増殖や細胞間の情報伝達を制御する。

注 5) プロテオーム : 生体内のタンパク質の網羅的な解析の産物。

■研究プロジェクトについて

本研究は、科研費 (23K17429, 21H02974, 19H03708, 24K10279, 22K07205, 19K07635)、上原記念生命科学財団、内藤記念科学振興財団、高松宮妃癌研究基金、武田科学振興財団、山口内分泌疾患研究振興財団、ノバルティス科学振興財団、九州大学生体防御医学研究所共同研究型プロジェクトの支援を受けて行われました。

■論文情報

タイトル : Mdm2 requires Sprouty4 to regulate focal adhesion formation and metastasis independent of p53

著者 : Rafaela Muniz de Queiroz, Gizem Efe, Asja Guzman, Naoko Hashimoto, Yusuke Kawashima, Tomoaki Tanaka, Anil K. Rustgi, Carol Prives

雑誌名 : Nature Communications

DOI : [10.1038/s41467-024-51488-2](https://doi.org/10.1038/s41467-024-51488-2)

<本研究に関するお問い合わせ>

千葉大学大学院医学研究院/災害治療学研究所 教授 田中知明
TEL : 043-226-2170 E-mail : tomoaki@restaff.chiba-u.jp

<広報に関するお問い合わせ>

千葉大学広報室
TEL : 043-290-2018 E-mail : koho-press@chiba-u.jp