

〈9〉子宮頸がん発症に重要な細胞内シグナル経路の同定

Identification of the intracellular signaling important for the onset of cervical cancers

神戸大学大学院医学研究科生化学・分子生物学講座分子細胞生物学分野 西尾 美希

子宮頸部扁平上皮がんは、ヒトパピローマウイルス (HPV) の持続感染により発症し、近年若年層の罹患者数は乳がんに次いで第2位を占める。HPV はがんの発症・進展に重要な分子である p53 や RB1 の発現に異常をきたすことで子宮頸部扁平上皮がんの発症に関与することが知られている。しかしながら、HPV による子宮頸部の早期異形成発症は p53 や RB1 以外の異常の存在が示唆されていた。

近年、Hippo 経路は器官サイズ、がん発症・進展を制御するシグナル経路として注目されている。MOB1A/1B は Hippo 経路主要構成分子の一つであり、LATS1/2 キナーゼのアダプター分子として LATS キナーゼの活性を増強する。また MOB1A/1B の欠損は Hippo 経路主要構成分子のうちで最も劇的な YAP1 の活性化を引き起こす。しかしながら、子宮における MOB1A/1B や Hippo 経路の働きはほとんど分かっていない。

そこで私たちは、子宮における Hippo 経路の機能を解析するために子宮特異的に MOB1A/1B を完全に欠損するマウスを作製した。子宮特異的な MOB1A/1B 欠損マウスの子宮では3週齢から子宮頸部上皮内がんの自然発症を全例で認めた。また、ヒト子宮頸部上皮内がんにおいて Hippo 経路分子の発現をみたところ、ヒト子宮頸部上皮内がんの全例で YAP1 の活性化を認めたことから、子宮頸部扁平上皮がんの早期異形成発症に Hippo 経路が重要である可能性を見出した。

