

〈1〉 乳がん抑制遺伝子としてのLats1/2 キナーゼの機能解析とそれを応用した新たな乳がん診断システムの開発

Development of novel diagnostic and therapeutic systems for breast cancer that target Lats1/2 tumor suppressors

大阪大学微生物病研究所分子遺伝研究分野 藪田 紀一

悪性癌の代表的な特徴として「細胞の異常増殖」とともに細胞分裂時に娘細胞に姉妹染色体が不均等に分配される「染色体不安定性」が挙げられる。細胞周期チェックポイントで機能するセリン・スレオニンキナーゼである **Lats2** はこれらの特性と密接に関係する。本研究では、乳癌を含む悪性癌における **Lats2** とその類似遺伝子 **Lats1** を介した新たな癌悪性化抑制経路の同定とその分子メカニズムを解明することを目的とする。**Lats1/2** は分化・発生の過程で器官サイズを決定する **Hippo** シグナル経路において中核的な働きをしているが、ヒト癌細胞の異常増殖や染色体不安定性も統御していることがわかってきた。実際、我々は **Lats1/2** のそれぞれの欠損マウスを作製し、それら由来の培養細胞株において中心体および染色体分配制御の異常、細胞質分裂の異常、ヌードマウスにおける腫瘍形成等を認めた。また、米国との共同研究において **Lats2** が悪性乳癌細胞株で高発現し、上皮間葉転換（EMT）を制御していることを見出した。

他方、癌治療において大きな障害となっている「転移」と「再発」の原因の一つとして癌幹細胞の存在が国内外で注目されているが、この分子機構の一部を **Hippo** 経路が担っていることがわかってきた。癌幹細胞のスフェア形成能は、自己複製により未分化能を維持するために重要な生物学的特性である。我々は高効率のスフェア形成能を有するヒトの扁平上皮癌細胞株(SAS)を癌幹細胞として用いて、非接着培養系でスフェア形成アッセイを行い、**Hippo** 経路の異常を解析した。癌幹細胞と非癌幹細胞を比較したところ、**Lats1/2** とその下流因子 **YAP/TAZ** の蛋白質量および **Lats1/2** のリン酸化制御に顕著な差を認めた。興味深いことに、**Lats1/2** をノックダウンさせると、癌幹細胞のスフェア形成能が著しく低下することを見出した。これらの結果は **Lats1/2** が癌幹細胞の特性のうちスフェア形成過程において必須な機能を担っていることを示唆し、癌幹細胞を標的とした癌治療薬の開発において **Lats1/2** 経路を標的とする新しい可能性を期待させる。