

〈2〉乳癌転移における浸潤突起の機能解明と治療法開発への応用

Functional analysis of invadopodia in breast cancer metastasis and its application to the development of therapeutic approaches

国立がん研究センター研究所転移浸潤シグナル研究分野 山口 英樹

乳癌は女性で最も罹患率の多いがんであり、特にホルモン療法や化学療法に抵抗性を示すトリプルネガティブ乳癌とその転移は予後不良となる。浸潤突起は細胞外基質分解活性をもつ膜構造であり、癌細胞が局所浸潤、転移する際に機能すると考えられている。本研究では乳癌浸潤・転移における浸潤突起形成の機能解析を行った。転移性のトリプルネガティブ乳癌細胞株において、アクチン細胞骨格タンパク質である N-WASP の発現を抑制すると浸潤突起形成が顕著に阻害された。この細胞をマウスに同所移植し、乳癌の浸潤・転移に対する影響を検討した。その結果、浸潤突起形成の阻害により、乳癌の血管内侵入と肺転移が抑制された。また二光子励起顕微鏡を用いた生体内蛍光イメージング法による解析から、腫瘍内の浸潤突起形成、細胞運動、細胞外基質分解が抑制されていることが明らかになった。従って、浸潤突起形成は乳癌の転移において重要な役割を果たすこと、またその制御分子が乳癌転移の治療標的と成り得ることが示唆された。そこで、さらに浸潤突起形成の制御分子の解析を行った。その結果、乳癌の約3割に活性化変異がみられる PI3 キナーゼ p110alpha が浸潤突起形成を制御することをみいだした。また実際に p110alpha により産生される PI(3,4,5)P3 や下流分子である PDK1 及び Akt が浸潤突起形成に深く関わるということが分かった。従って、PI3 キナーゼ p110alpha の阻害剤が乳癌転移治療に有効である可能性が示唆された。

参考文献

1. Miyazawa Y, Uekita T, Ito Y, Seiki M, Yamaguchi H, and Sakai R. CDCP1 regulates the function of MT1-MMP and invadopodia-mediated invasion of cancer cells. *Molecular Cancer Research*, 11, 628-637, 2013.
2. Yamaguchi H. Pathological roles of invadopodia in cancer invasion and metastasis. *European Journal of Cell Biology*, 91, 902-907, 2012.
3. Gligorićević B, Wyckoff J, Yamaguchi H, Wang Y, Roussos E, and Condeelis J. N-WASP-mediated invadopodium formation is necessary for intravasation and lung metastasis of mammary tumors. *Journal of Cell Science*, 125, 724-734, 2012.
4. Yamaguchi H, Yoshida S, Muroi E, Yoshida N, Kawamura M, Yoshida N, Kouchi Z, Nakamura Y, Sakai R, and Fukami K. PI3-kinase signaling pathway mediated by p110alpha regulates invadopodia formation. *Journal of Cell Biology*, 193, 1275-1288, 2011.