

〈5〉乳癌の浸潤性及び転移性獲得過程における Arf6 の活性制御機構の解析

橋本 茂

財団法人大阪バイオサイエンス研究所分子生物学部門

本研究は、乳癌細胞の浸潤能獲得に必須の基本的分子装置を同定し、その制御機構を明らかにすると共に、癌治療薬の開発に対して新たな知見を提示することを目的としている。

申請者らは、低分子量GTP結合性蛋白質である Arf6 が乳癌細胞の浸潤活性を制御している分子の一つであることを示す証拠を提示し、Arf6 の活性制御に関わる分子群が浸潤能獲得に必須の基本的分子装置の一つを担っているのではないかと作業仮説を提唱するに至った。本研究期間においては、Arf に対する GAP (GTPase-activating protein) であると言われてきた蛋白質である AMAP が Arf6 に対しては単純な GAPing 因子として作用するのではなく、Arf6 のエフェクターとして機能することにより、乳癌の浸潤仮足形成と浸潤活性において重要な役割を果たしていることを明らかにした。さらに、AMAP1 は、パキシリン及びコータクチンと三者複合体を形成することによって浸潤分子装置として機能していることを明らかにした。興味あることに、AMAP1 蛋白質の発現は浸潤性乳癌では非常に高いが、正常な乳腺上皮細胞や乳癌であっても非浸潤的なものには殆ど発現せず、AMAP1 / パキシリン / コータクチンの三者複合体も浸潤性の高い乳癌でのみ検出された。この複合体形成は、SH3/Proline 結合によって媒介される。申請者らは、X線構造解析及び、生化学的解析から、コータクチンの SH3 ドメインと AMAP1 のプロリンリッチ配列との結合様式が、他の一般的な SH3/Proline 結合とは大きく異なることを見出している。さらに、AMAP1 のプロリンリッチ配列を含むペプチドに細胞透過性を付与したペプチドを高浸潤性乳癌細胞に導入することにより AMAP1 とコータクチンとの複合体形成を特異的に阻害すること、*in vitro* における浸潤活性及びマウス個体内における転移活性が抑制されることを見出している。現在、AMAP1 を介する浸潤分子装置複合体形成の結合インターフェースが、乳癌の浸潤・転移治療薬の優れた分子標的になりうるのではないかと考え、解析を進めている。

Arf6 : ADP-ribosylation factor 6 AMAP : A multi-domain ArfGAP protein

参考文献

- 1 . Onodera, et al. Expression of AMAP1 provides novel targets to inhibit breast cancer invasive activities. EMBO J, 24: 963-973, 2005.
- 2 . Hashimoto, et al. Assays and properties of the ArfGAPs, AMAP1 and AMAP2, in Arf6 function. Methods Enzymol, 404: 216-231, 2005.