

PRESS RELEASE

令和4年6月16日

文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育医療記者会
岡崎市記者会と同時発表

公立大学法人 名古屋市立大学
大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 生命創成探究センター
大学共同利用機関法人 自然科学研究機構 分子科学研究所

グリセロールリン酸が糖鎖の伸長を止めて、がん悪性化に関与している

研究成果は「International Journal of Molecular Sciences」に2022年6月15日に掲載。

自然科学研究機構生命創成探究センターの加藤晃一教授（名古屋市立大学/分子科学研究所兼任）、名古屋市立大学薬学研究科の矢木宏和准教授（生命創成探究センター兼任）、名古屋市立大学医学研究科の志村貴也講師、東海国立大学機構糖鎖生命コア研究所の中嶋和紀准教授、千葉大学薬学研究科の川島博人教授、および台湾 Academia Sinica の Kay-Hooi Khoo 博士（生命創成探究センター兼任）らの研究グループは、糖鎖のグリセロールリン酸修飾ががんの悪性度に関わることを明らかにしました。本研究成果は、日本時間2022年6月15日に、オープンアクセス学術誌「International Journal of Molecular Sciences」に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

本研究では、糖鎖のグリセロールリン酸（GroP）修飾が、様々ながん組織において発現すること、さらには、大腸がんの悪性度が高まるにつれて、GroP修飾が亢進していることを見出しました。GroP修飾が亢進することで、がん細胞の遊走能が高まるなど、GroP修飾ががんの悪性化に関わることも明らかとなりました。こうした成果は、GroP修飾を対象とした、がんの治療法の開発に資するものと期待できます。

【背景】

上皮細胞[注1]の表層に存在するジストログリカンは、長鎖の糖鎖（マトリグリカン）を介して細胞外マトリックス（ECM）[注2]と相互作用し、細胞接着を司っています。マトリグリカンの形成に異常があると細胞接着が損なわれ、筋ジストロフィーが発症することはよく知られています。これまで私たちの研究グループは、マトリグリカンの構造研究の過程で、グリセロールリン酸（GroP）がマトリグリカンの根本の部分に結合した、これまでに知られていない翻訳後修飾の存在を見出しました。興味深いことに、GroP修飾はあたかもマトリグリカンの伸長をブロックすることで、細胞接着を妨げているかのように見受けられました。一方で、ある種のがん細胞において、マトリグリカンの形成が抑えられると、遊走能が高まることが報告されています。こうしたがん細胞においてGroP修飾が亢進することで、マトリグリカンの形成を阻止している可能性を想定し、GroP修飾とがんの悪性化の関係を探りました。

【研究成果】

正常組織とがん組織を比較した結果、膀胱、子宮、卵巣、結腸など、いくつかのがん組織では、GroP 修飾が正常組織に比べて高いレベルで生じていることがわかりました。特に大腸がんにおいて、悪性度が進むにつれて、GroP 修飾の度合いが高まっていることを明らかにしました。

GroP 修飾は CDP-Gro を原料としていと考えられるので、バクテリアにおいて CDP-Gro を合成する酵素をヒト大腸がん細胞株の中で過剰発現させることで、GroP の発現量を亢進させた細胞株を樹立しました。このがん細胞は、細胞増殖には影響が認められないものの、細胞の遊走能が亢進していました。このことから、GroP 修飾はマトリグリカンの形成を阻害して細胞外基質との相互作用を失わせ、その結果、がん細胞の遊走が活性化しているものと考えられます。

さらには、ヒトにおいて Pcyt2 [注 3] が CDP-Gro の合成酵素であることを明らかにしました。興味深いことに、大腸がん組織において GroP 修飾と Pcyt2 の発現には、高い相関がみとめられました。

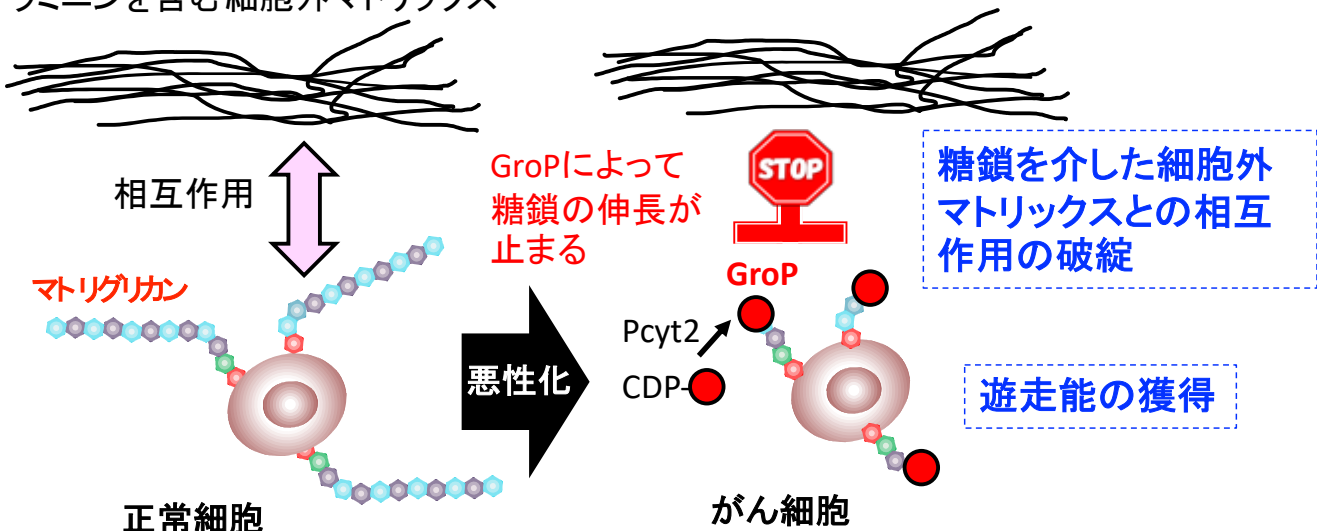
【成果の意義および今後の展開】

本研究の成果は、がんにおいては Pcyt2 が高発現することで CDP-Gro の合成量が上昇し、それによって GroP 修飾が亢進してマトリグリカンの伸長が止められていることを示しています。マトリグリカンの形成が損なわれると、がん細胞は ECM の束縛を離れて遊走能を獲得する、すなわち悪性度が高まることとなります (図)。

このことは、がんの治療においても意味を持ちます。GroP 修飾が亢進することでがん細胞の悪性化を引き起こしているのであれば、これを阻害することでがん転移を抑制することが期待できます。本研究で同定した Pcyt2 のように GroP 修飾の形成に関わるタンパク質は、創薬のターゲットになり得ます。また、GroP 修飾を標的とする抗体は、がん治療のための抗体医薬へと発展していく可能性を秘めています。

このように、本研究の成果は、がんに対する治療法の開発に資するものと期待されます。

ラミニンを含む細胞外マトリックス



図：がんにおいて GroP を合成する Pcyt2 の発現が増すことで GroP 修飾が亢進し、マトリグリカンの形成が損なわれる。これにより、がん細胞は細胞外マトリックスからの束縛を離れて遊走能を獲得する。

【用語解説】

・上皮細胞[注1]：動物の組織の表面を形作る細胞であり、シート状の層状構造を形成する。上皮細胞は細胞外マトリックスとの相互作用を介して間質細胞上に繋ぎ止められている。

・細胞外マトリックス[注2]：上皮細胞層と間質細胞層などの間に存在する薄い膜状をした基底膜を形成しており、コラーゲンやラミニンなどから構成される。

・Pcyt2[注3]：グリセロールリン酸とシチジン三リン酸(GTP)を基に、GroP 修飾の原料となる CDP-Gro を合成する酵素。

【研究グループ】

本研究は、名古屋市立大学、自然科学研究機構、藤田医科大学、東海国立大学機構、千葉大学、Academia Sinica が参加した共同研究です。

【研究サポート】

本研究は、AMED-Prime の課題番号 JP21gm6410010、JST, CREST, JPMJCR21E3、科学研究費補助金 基盤研究 (JP20K21495, JP21H02625) および新学術領域研究 (JP17H06414) 等の支援を受けて実施されました。

【掲載される論文の詳細】

掲載誌：International Journal of Molecular Sciences

題目：Cancer malignancy is correlated with up-regulation of PCYT2-mediated glycerol phosphate modification of α -dystroglycan

著者：梅澤美美子（名古屋市立大学、生命創成探究センター、分子科学研究所）、夏目まこと（名古屋市立大学）、福定繁紀（名古屋市立大学）、中嶋一紀（藤田医科大学、東海国立大学機構）、山崎 郁弥（千葉大学）、川島博人（千葉大学）、Chu-Wei Kuo (Academia Sinica)、Kay-Hooi Khoo（生命創成探究センター、Academia Sinica）、志村貴也（名古屋市立大学）、矢木宏和（名古屋市立大学、生命創成探究センター）、加藤晃一（名古屋市立大学、分子科学研究所、生命創成探究センター）

DOI : 10. 3390/ijms23126662

【お問い合わせ先】

《研究全般に関するお問い合わせ先》

自然科学研究機構 生命創成探究センター/分子科学研究所
教授 加藤 晃一

E-mail : kkato@excells.orion.ac.jp

名古屋市立大学大学院薬学研究科
准教授 矢木 宏和

〒467-8603 名古屋市瑞穂区田辺通 3-1
E-mail : hyagi@phar.nagoya-cu.ac.jp

《報道に関するお問い合わせ先》

名古屋市立大学 薬学部事務室

名古屋市瑞穂区田辺通 3-1

TEL : 052-836-3402 FAX : 052-834-9309

E-mail : question@phar.nagoya-cu.ac.jp

自然科学研究機構 生命創成探究センター

広報担当

TEL : 0564-59-5201 FAX : 0564-59-5202

E-mail: press@excells.orion.ac.jp

自然科学研究機構・分子科学研究所 研究力強化戦略室 広報担当

TEL : 0564-55-7209 FAX : 0564-55-7374

E-mail: press@ims.ac.jp