HGF-Met系を介した組織再生・腫瘍動態（浸潤転移）制御と制癌研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 松本, 邦夫 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/17291

【研究紹介】

HGF-Met系を介した組織再生・腫瘍動態（浸潤転移）制御と制癌研究

Regulation of Tissue Regeneration and Tumor Dynamics/ Invasion-Metastasis through the HGF-Met Pathway

金沢大学がん研究所
分子標的がん医療研究開発センター
腫瘍動態制御
松　本　邦　夫

はじめに

組織の再性・修復能は疾患や傷害の治癒を支える生体に特有の能力といえる．中でも細胞増殖因子は生体のもつ自然治癒力を支える実行分子であり，臓器の再生，血管新生，骨修復，脳神経系の保護・再生，線維化の改善など，組織の再生・修復において要となる役割を担っている[1]．当研究室ではHGF (hepatocyte growth factor) とその受容体Metを中心に，組織再生（肝再生など）の制御機構の研究，癌－間質相互作用を介した癌悪性化の研究，HGF-Met系を分子標的とするNK4による制癌研究などを行っている．癌は「never healing wound」とたとえられる．ダイナミックな組織の修復・再生を担う巧妙な仕組みが浸潤・転移，血管新生といった癌悪性化の生物学的特性に深く関与していると考えられる．

Ⅰ．HGFとMet

肝臓はとりわけ旺盛な再生能力をもつ臓器として知られている．肝細胞は肝機能を担うべく最終分化を終えた細胞であり，正常の肝臓においては休止期にあり，分裂・増殖することはない．しかしながらいったん肝臓が傷害を受けると，肝細胞は活発に分裂する．肝再生因子として肝臓の再生に中心的に機能するのがHGFである．HGFは1984年，初代培養下にある成熟肝細胞の増殖を促すタンパク質として発見され[2]，その後，HGFの単離と分子クローニングがなされた[3]．

HGFはα鎖とβ鎖からなるヘテロダイマータンパク質であり，α鎖にはクリングルドメインが4個存在する（図1）．一方，HGF受容体はMetプロトオンコジーン産物であり，細胞質側にシグナル発信を担うチロシンキナーゼ領域が存在する（図1）．HGFは肝細胞に加え，上皮系細胞や血管内皮細胞を含む様々な細胞に対して，増殖促進，形態形成，運動性促進など多才な生物活性を発揮する[4]．HGFは上皮－間葉相互作用を介した器官の形態形成を担う一方，成体においては肝臓をはじめとする組織・臓器の再生を担っている[5]．

Ⅱ．HGF-Met系を介した組織再生の制御と再生停止

再生・修復機構の理解は深まってきたが，再生過程における細胞の動員，増殖，分化が記述的に理解されているにとどまっているともいえる．なぜ組織・臓器はそれぞれ固有の形態や大きさに達した時点で再生を完了するかといった，再生・修復の素朴な疑問の解明が依然として残されている．

HGFによる器官再生機構を解析する過程で，HGFは傷害臓器特異的に再生を駆動するが，無傷の臓器においてはほとんど生物活性を示さないことを見いだした．この結果は，傷害を受けた細胞・組織に特異的なMet受容体の機能変換機構が存在することを示している．すなわち，無傷の組織においてはたとえHGFが結合してもMet受容体の活性化あるいはOFFに抑制されていることが示唆される．傷害に連携したMet受容体のON⇆OFFシグナル変換能の制御機構の解明は，傷害の察知と連携する再生制御，なぜ臓器の大きさが一定に維持されるかといった，恒常性維持機構の解明の糸口になるものと考えられる．

私達はMet受容体の抑制機構（OFF機構）を二つ明らかにした[6,7]（図2）．一つは細胞間接着を介したMetの不活性化．もう一つはMet受容体のSer985のリン酸化である．HGFは低細胞密度下の肝細胞のDNA合成を強く促進するのに対して，細胞間接着が強固な高細胞密度においてはDNA合成を促進しない．このと

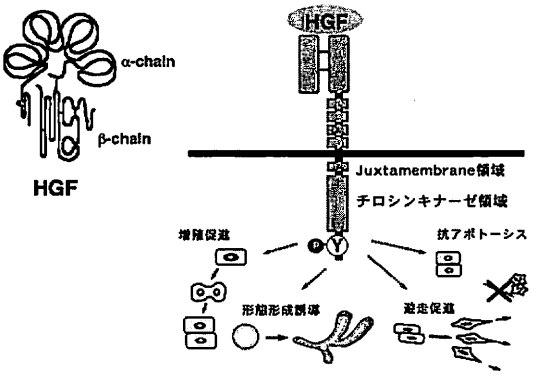

図1．HGFとその受容体Metの構造，ならびにMet受容体を介した典型的な生物活性．

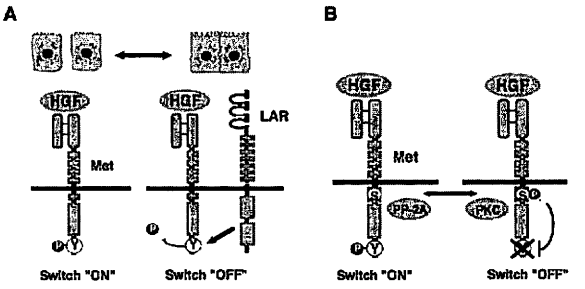

図2．HGFに依存したMet受容体活性化に対する抑制機能（OFF機能）の概略．(A) 細胞間接着を介したMetのON-OFFシグナル変換能の制御．細胞間接着が強固な場合，LARチロシンフォスファターゼがMetを不活性化する．(B) PKC (protein kinase-C) とPP-2A (protein phosphatase-2A) によるMet受容体juxtamembrane領域内のSer985のリン酸化制御．Ser985がリン酸化された状態ではたとえHGFが結合してもMet受容体の活性化は抑制される．

き低細胞密度ではHGFによるMetの活性化が持続されるのに対して，高細胞密度ではHGF刺激後，膜貫通型チロシンフォスファターゼLARがMetを脱リン酸化（不活化）する[6]．細胞間接着が維持されている正常の組織，あるいは組織の再生が進み，細胞間接着が再び強固になると過剰な増殖を防ぐ仕組みの一つとして機能することが予想される．一方，Met受容体の細胞膜直下（juxtamembrane）領域（Jxt領域）は47個のアミノ酸からなる高度に保存された領域である．興味深いことにJxt領域を欠失するMetも天然に存在することから重要な生理的意義をもつと推定される．Ser985はJxt領域内に存在し，Ser985のリン酸化・脱リン酸化はそれぞれprotein kinase-C，protein phosphatase-2Aによって制御される（図2）[7]．Ser985がリン酸化されると，たとえHGFが結合してもMet受容体のチロシンリン酸化（活性化）は抑制される．すなわち，Jxt領域もMet受容体シグナル変換のOFF機能に関与する．近年，複数のヒト癌組織においてMet受容体Jxt領域内の変異が報告されている．MetのOFF機構の破綻・異常が発癌に関与することが示唆される．

Ⅲ．NK4による制癌研究

癌患者の約90%は転移した癌によって命を落とす．癌転移を高率に阻止することは有効な制癌法となることが期待される．癌－間質相互作用が癌の浸潤・転移に深く関与することが知られているが，HGFは様々な癌細胞の浸潤・転移能を促進する宿主間質由来の因子である．また，Met受容体の活性化が癌の浸潤・転移能を高める．したがって，HGF-Met受容体系を分子標的とする阻害分子（アンタゴニスト）は，とりわけ癌の浸潤・転移阻止につながる制癌剤となることが期待される．

私達はHGF-Met系に対するアンタゴニストとしてNK4を見出した[8,9]．NK4はHGF分子内のN末ドメインと4個のクリングル（Kringle）ドメインからなることからNK4と名付けた（図3）．NK4はMetに高い親和性で結合するものの，Metの活性化を誘導しないことにより，HGF-Met系に対するアンタゴニストとして作用する（図3）．その後，NK4は血管新生阻害作用を発揮することを明らかにした．NK4はHGFによって誘導される血管新生のみならず，VEGF (vascular endothelial cell growth factor) やbFGF (basic fibroblast growth factor) によって誘導される血管新生をも阻害する．NK4の血管新生阻害がNK4の当初の生物活性であるHGFアンタゴニスト活性と独立の活性であることから，NK4がどのような作用機作で血管新生を阻害するのか疑問が残される．NK4による血管新生阻害機構の解明は現在の研究テーマの一つである．

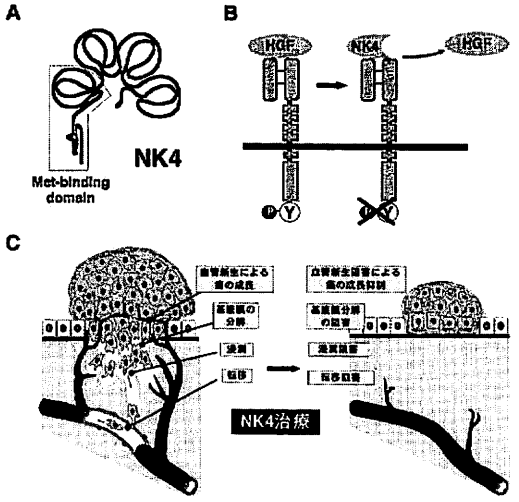

図3．NK4の構造（A），HGF-アンタゴニスト作用の概略（B），ならびにNK4の制癌作用の概略（C）．

血管新生阻害剤は数年前から臨床の場において用いられている．NK4のもつ2機能性からNK4は強い制癌作用を発揮することが期待された．これまで私達の研究室にとどまらず，国内外の研究者によってNK4の制癌作用が様々な癌のモデルで検討されてきた．NK4は癌細胞の動き，すなわち浸潤・転移を阻害する作用（凍結作用）を発揮することに加え，腫瘍血管新生阻害を介した癌の成長抑制作用（休眠作用）を同時に示す（図3）[9-13]．現在，国内の2つの大学からNK4遺伝子治療臨床研究の申請がなされ，厚生労働省での審査が行われている．

Ⅳ．HGF-Met受容体系を標的とするインシリコ創薬研究

HGF-Met系は癌の分子標的治療剤の研究開発においてとりわけ注目されているターゲットである．将来，悪性腫瘍に対する長期治療を考慮すると，医薬としての汎用性において優れている治療用低分子を創薬することの意義も大きい．その一つの方法はHGFとMet受容体の特異的な結合に関与するポケットにフィットする低分子化合物を見出すことである．そこで，タンパク質の結晶化と構造解析，化合物の立体構造バーチャルライブラリー，タンパク質-化合物ドッキングシミュレーションなどのインシリコ創薬技術をもつ研究者と協力し，HGF-Met阻害作用をもつ低分子化合物の探索と創薬を進めている．

お わ り に

再生を担う生体物質を再生医薬として届ける医療であれば，国内に限らず病気に苦しむ多くの人々に有益である．HGFやNK4を基礎研究の成果としてとどめてはいけないと考えている．産学連携のもと医薬品としての製造基準であるGMP (good manufucturing practice) 準拠で組換えHGFタンパク質の製造を完了した．年内に再生医薬として臨床治験がスタートする見込である．一方，再生はホットな話題の一つであるが，なぜ，傷ついた組織が元通りの大きさ・姿になったときに再生を停止するか，素朴な疑問が残されている．生化学や分子生物学を基盤として素朴な疑問にもアプローチしたいと考えている．

文　　献

1）松本邦夫，田畑泰彦編著「細胞増殖因子と再生医療」メディカルレビュー社 (2006)
2）Nakamura T, et al: *Biochem Biophys Res Commun* (1984) 122: 1450-1459
3）Nakamura T, et al: *Nature* (1989) 342 440-443
4）Matsumoto K, et al: *Biochem Biophys Res Commun* (1997) 239, 639-644
5）Matsumoto K, et al: *Kidney Int* (2001) 59: 2023-2038
6）Machide M *J Biol Chem* (2006) 281: 8765-8772
7）Hashigasako A, *J Biol Chem* (2004) 279: 26445-26452
8）Date et al: FEBS Lett (1997) 420: 1-6
9）松本邦夫，中村敏一："21世紀のガン治療：NK4によるガン休眠療法" 日経サイエンス (2002) Vol. 32：No. 1, pp. 96-107
10）Kuba K, et al: *Cancer Res* (2000) 60: 6737-6743
11）Tomioka D, et al: *Cancer Res* (2001) 61: 7518-7524
12）Matsumoto K, et al: *Int J Cancer* (2006) 119: 477-483
13）Matsumoto K, et al: *Front Biosci* (2008) 13: 1943-1951