Analysis of a molecular mechanism by which JNK-binding proteins regulate turnover of focal adhesions and formAnalysis of a molecular mechanism by which JNK-binding proteins regulate turnover of focal adhesions and formation of cell polarity

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Takino, Takahisa メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00034712

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

研　究　成　果　報　告　書

JNK結合分子による細胞接着斑と運動極性形成制御機構の解析

（課題番号　18590287）

平成１８年度～平成１９年度科学研究費補助金
（基盤研究（Ｃ））研究成果報告書

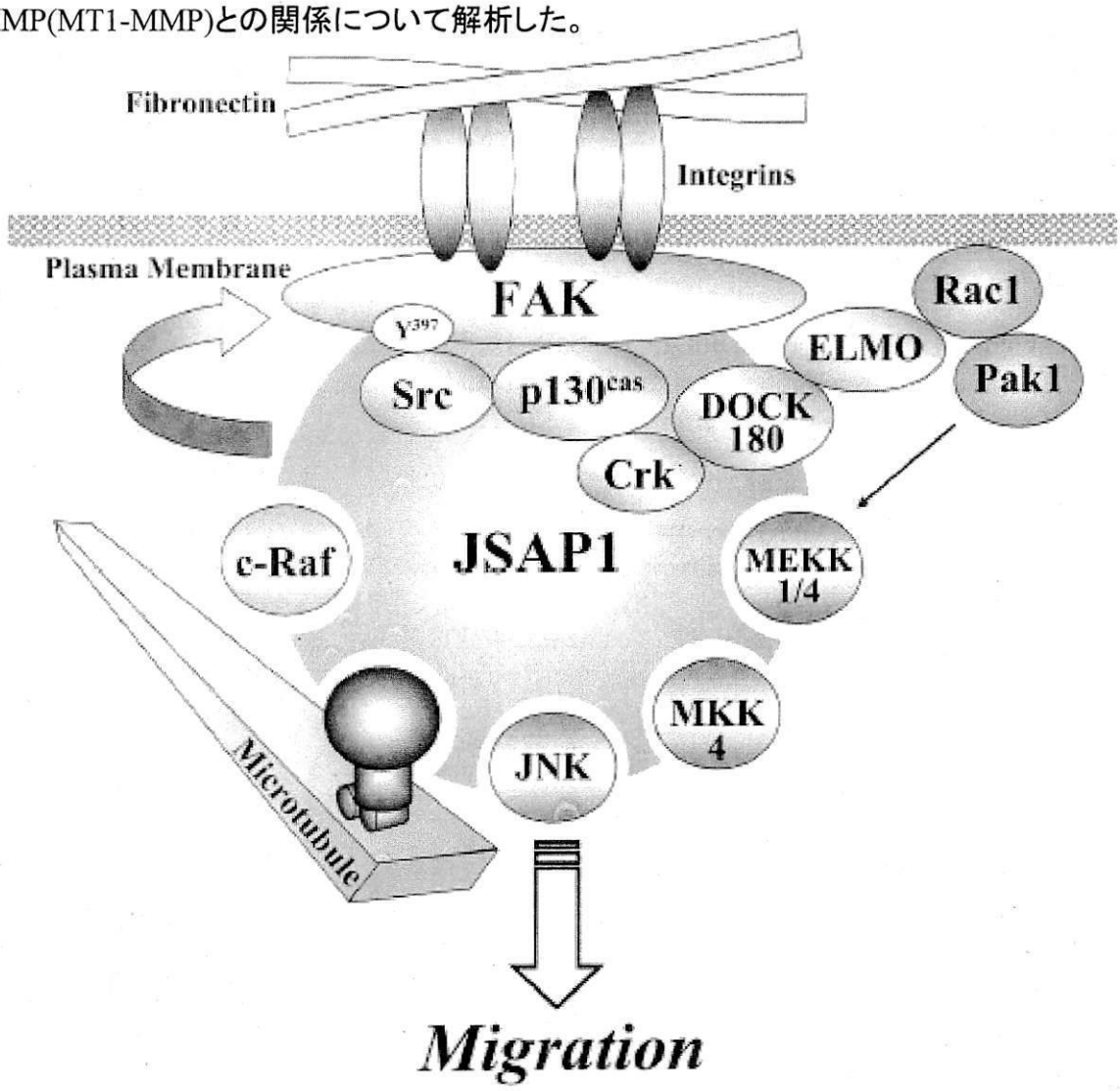
平成２０年　５月

研究代表者　　滝野　隆久
（金沢大学がん研究所　准教授）

金沢大学附属図書館
1300-05192-2

はしがき

がんの浸潤・転移の成立には細胞外マトリックス(extracellular matrix, ECM)分解と細胞運動が協調的に働くことが必須である。細胞のECMへの接着によるインテグリンの集積はFocal Adhesion Kinase (FAK)の集積および自己リン酸化を引き起こし、c-Src、Paxillin等様々な情報伝達分子の細胞接着斑への凝集とリン酸化を誘導する。その結果MAPKやPI-3 kinaseの活性化が誘導され、遺伝子発現、細胞増殖、細胞運動が制御される。特にJNKやERKの活性化が細胞運動時における極性形成に重要であると考えられている。一方、浸潤性がん細胞は主にMT1-MMPによって積極的にECMを分解する。このECMの分解は単なる物理的障壁の破壊だけではなく、細胞増殖や浸潤に適した微小環境を創造することにも必要である。ECMにより誘導される細胞運動にはインテグリン/FAK経路が重要であり、この経路はERKやJNKの活性化も制御している。JNKとERKは細胞接着斑の構成分子であるPaxillinを直接リン酸化することで、細胞接着斑の代謝回転や細胞運動を制御していることが最近証明された。これらのMAPKが細胞接着斑でその構成分子を基質とする機序については不明であったが、我々はMAPKの足場蛋白JNK/SAPK-associated protein 1 (JSAP1)がFAK/Src複合体と結合してJNK活性化と細胞運動を亢進することを見出した(Takino T, et al., JBC, 280: 37772-81, 2005)。本研究ではJSAP1やCrkなどJNK結合分子のECMにより誘導される細胞運動における役割、特にFAKおよび膜型MMP(MT1-MMP)との関係について解析した。



著　者　寄贈

研究組織

研究代表者　：　滝野　隆久　（金沢大学がん研究所　准教授）

交付決定額（配分額）

金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成１８年度	1,800,000	0	1,800,000
平成１９年度	1,700,000	510,000	2,210,000
総計	3,500,000	510,000	4,010,000

研究発表

（１）学会誌等

1. Takino, T. (Corresponding author), Saeki, H., Miyamori, H., Kudo, T., Sato, H. Inhibition of membrane-type 1 matrix metalloproteinase at cell-matrix adhesions. ***Cancer Research***, 67: 11621-9, 2007.

2. Abd El-Aziz, S. H., Endo, Y., Miyamori, H., Takino, T., and Sato, H. Cleavage of growth differentiation factor 15 (GDF15) by membrane type 1-matrix metalloproteinase abrogates GDF15-mediated suppression of tumor cell growth. ***Cancer Science***, 98:1330-5, 2007.

3. Kudo, T., Takino, T., Miyamori, H., Thompson, E. W., and Sato, H. Substrate choice of membrane-type 1 matrix metalloproteinase is dictated by tissue inhibitor of metalloproteinase-2 level. ***Cancer Science***, 98: 563-568, 2007.

4. Bayarsaikhan, M., Takino, T., Gantulga, D., Sato, H., Ito, T., and Yoshioka, K. Regulation of N-cadherin- based cell-cell interaction by JSAP1 scaffold in PC12h cells. ***Biochemical and Biophysical Research Communications***, 353: 357-362, 2007.

5. Takino, T. (Corresponding author), Watanabe, Y., Matsui, M., Miyamori, H., Kudo, T., Seiki, M., and Sato, H.: Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates focal adhesion stability and cell migration. ***Experimental Cell Research***, 312: 1381-1389, 2006.

6. Ahmad, M., Takino, T., Miyamori, H., Yoshizaki, T., Furukawa, M. and Sato, H.: Cleavage of amyloid-precursor protein (APP) by membrane-type matrix metalloproteinases. ***Journal of Biochemistry***, 139: 517-526, 2006.

（２）学会発表

1. 滝野隆久、佐藤　博「細胞接着斑におけるMT1-MMPの役割」 第80回日本生化学会大会（2007年12月、横浜）

2. 滝野隆久、佐藤　博「MT1-MMP阻害変異体の細胞接着斑への標的は腫瘍細胞の浸潤抑制を増強する」 第66回　日本癌学会総会（2007年10月、横浜）

3. 滝野隆久、宮森久志、佐藤　博「Membrane-type 1 matrix metalloproteinase modulates focal adhesion stability and cell migration」 第11回国際転移学会総会（2006年9月、徳島）

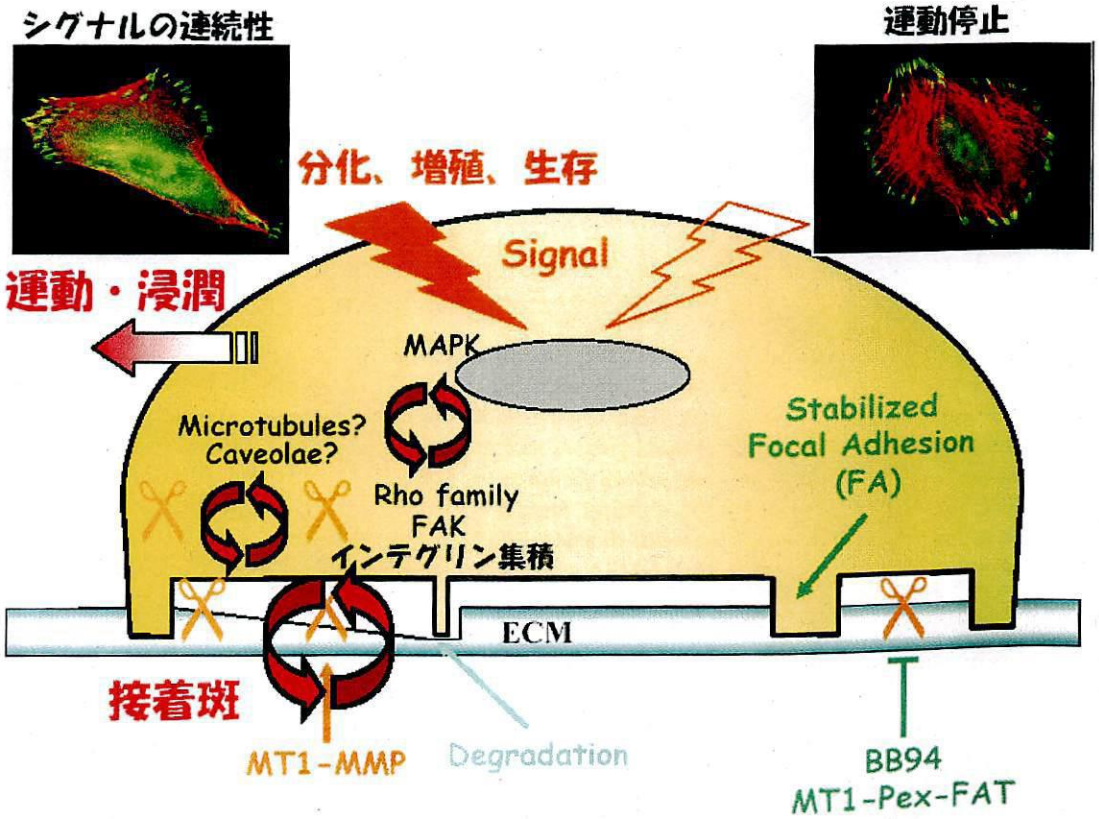
4. 滝野隆久、宮森久志、佐藤　博「細胞接着斑におけるMT1-MMP阻害」 第65回　日本癌学会総会（2006年9月、横浜）

5. 滝野隆久、「MT1-MMPによる細胞運動制御機構」 第48回　歯科基礎医学会　次世代を担う若手シンポジウム（2006年9月、横浜）

研究成果による工業所有権の出願・取得状況

該当なし

研究成果

HT1080細胞のI型コラーゲンおよびファイブロネクチン（FN）上での細胞運動はMMP阻害剤BB94により抑制され、ECM分解の減少、細胞接着斑の過形成と運動極性の喪失が認められた。一方、MT1-MMPの過剰発現はECM分解、細胞運動と細胞接着斑の代謝回転を誘導し、阻害変異体の発現でその抑制が認められた。HT1080細胞のBB 94処理は細胞接着により誘導されるERK活性化を抑制した。以上の結果から MT1-MMPは細胞接着により誘導されるERK活性化を調節することにより細胞接着斑の代謝回転と細胞運動を制御していることが示唆された（文献5）。

細胞運動時、MT1-MMPは細胞接着斑の集積と代謝回転が頻繁に起こる運動先端部の内側でECMを分解していた。細胞接着斑におけるMT1-MMPの機能に着目し、FAKの細胞接着斑標的ドメインをMT1-MMPとMT1-MMPの阻害変異体に付与し、細胞接着斑におけるMT1-MMPの役割を解析した。細胞接着斑に標的したMT1-MMPはFNへの接着後、迅速に細胞接着斑でFNを分解した。細胞接着斑に標的したMT1-MMPの阻害変異体はMT1-MMP発現細胞におけるFN分解と細胞運動、3次元ECMへの細胞浸潤を顕著に抑制した。以上の結果から、細胞接着斑におけるMT1-MMP機能の重要性と、その活性阻害ががん浸潤・転移抑制に効果的であることが示された（文献1）。