

-千里ライフサイエンス新適塾-

「難病への挑戦」第52回会合

「がん原遺伝子 Src の再考 -新規分子標的を求めて-

講師 小根山 千歳 (おねやま ちとせ)

愛知県がんセンター研究所 腫瘍制御学分野 分野長

日時 2022年11月28日(月) 18:00~19:15

開催場所 千里ライフサイエンスセンタービル 6階 千里ルームA
(WEB 配信併用)

参加費 無料

定員 会場参加80名、WEB参加200名

参加は事前申込みされた方(申込締切り11月24日)のみとし、定員になり次第締切ります。

参加希望者は、当財団のホームページの「参加申込・受付フォーム」からお申込み下さい。

<https://www.senri-life.or.jp>

コーディネーター

菊池 章 (大阪大学 感染症総合教育研究拠点 特任教授)

山下 俊英 (大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催: 公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号

千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp-2021@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2006

<https://www.senri-life.or.jp>

【抄録】

がん原遺伝子 Src の再考—新規分子標的を求めて—

最初に同定されたがん原遺伝子産物である非受容体型チロシンキナーゼ c-Src は、様々ながん形質に深く関与していることが知られている。また受容体型チロシンキナーゼに対する分子標的薬への薬剤耐性に c-Src が関与しているとの報告もある。c-Src は多くのヒトがんにおいて発現や活性が上昇しているが、c-Src 遺伝子(*src*)は他のがん原遺伝子と異なり、ヒト腫瘍組織においても遺伝子変異はほとんど見いだされず正常型として発現している。このことから、がんでは c-Src の発現や活性を制御する機構が破綻していると考えられるが、その詳細には未だ不明な点がある。

私達は c-Src を始めとする Src ファミリーキナーゼの制御機構として新たに細胞膜ミクロドメインである脂質ラフトの関与を明らかにしてきた。ラフトは c-Src を細胞膜上で隔離することにより、がんシグナル伝達を遮断する機能を有する。またラフトを介して c-Src の膜局在を変化させることで、Src シグナルを on/off できるため、これを利用して Src ががんシグナル伝達因子を探索し、Fer キナーゼが中心的な役割を果たしていることを明らかにした。Fer は多量体として存在しており、がん細胞においては、c-Src によるリン酸化をトリガーとした自己リン酸化が進行し、増幅されたがんシグナルが下流に伝達される。Fer は大腸がんや肺がんをはじめ、膵がんや腎がんなど様々ながんで発現や活性が亢進している。Fer をノックダウンすると、Src シグナルが活性化したがん細胞の増殖や浸潤、腫瘍形成を抑制する一方で、正常細胞の増殖にはほぼ影響しない。従って、Fer はがん細胞選択的な分子標的となることが期待できる。現在 Fer を標的とする薬剤の開発を進めている。

また、c-Src が関与する様々ながん形質のうち、細胞が分泌する細胞外小胞に注目した研究をおこなっている。エクソソーム等の細胞外小胞による細胞間コミュニケーションは、がんの浸潤転移に寄与すると考えられており、細胞はがん化によりその細胞外小胞の量や内包分子を変化させることが知られている。c-Src はがん細胞から分泌される細胞外小胞に内包されているが、私達は c-Src がエクソソームの分泌亢進自体に関わるメカニズムを明らかにした。また、エクソソーム分泌の阻害により、がん細胞の増殖が抑制されることも見出しており、エクソソーム形成・分泌メカニズムを対象に阻害剤探索をおこなっている。

このように、本講演では代表的ながん原遺伝子産物 c-Src の機能や制御機構を新たな観点から見直すことを起点に、新規分子標的の開拓を目指す私達の研究について紹介したい。

[References]

1. Hikita, T., Uehara, R., Itoh, R.E., Mitani, F., Miyata, M., Yoshida, T., Yamaguchi, R., Oneyama, C. MEK/ERK-mediated oncogenic signals promote secretion of extracellular vesicles by controlling lysosome function. **Cancer Science** 2022, 113: 1264-1276. doi: 10.1111/cas.15288.
2. Hikita, T., Kuwahara, A., Watanabe, R., Miyata, M., Oneyama, C. Src in endosomal membranes promotes exosome secretion and tumor progression. **Scientific Reports** 2019, 9: 3265. doi: 10.1038/s41598-019-39882-z.
3. Oneyama, C., Yoshikawa, Y., Ninomiya, Y., Iino, T., Tsukita, S., Okada, M. Fer tyrosine kinase oligomer mediates and amplifies Src-induced tumor progression. **Oncogene** 2016, 35: 501-512. doi: 10.1038/onc.2015.110.
4. Oneyama, C., Ikeda, J., Okuzaki, D., Suzuki, K., Kanou, T., Shintani, Y., Morii, E., Okumura, M., Aozasa, K., Okada, M. MicroRNA-mediated downregulation of mTOR/FGFR3 controls tumor growth induced by Src-related oncogenic pathways. **Oncogene** 2011, 30: 3489-3501. doi: 10.1038/onc.2011.63.
5. Oneyama, C., Iino, T., Saito, K., Ogawa, A., Okada, M. Transforming potential of Src family kinases is limited by the cholesterol-enriched membrane microdomain. **Molecular and Cellular Biology** 2009, 29: 6462-6472. doi: 10.1128/MCB.00941-09.
6. Oneyama, C., Hikita, T., Enya, K., Dobenecker, MW., Saito, K., Nada, S., Tarakhovskiy, A., Okada, M. The lipid raft-anchored protein Cbp controls the oncogenic potential of c-Src. **Molecular Cell** 2008, 30: 426-436. doi: 10.1016/j.molcel.2008.03.026.

【略歴】

1993年 大阪大学理学部化学科卒業

1995年 大阪大学大学院理学研究科博士前期課程修了(蛋白質研究所化学構造部門)

1995年 協和発酵工業株式会社 東京研究所 研究員

2003年 博士(医学)(大阪大学)

2003年 大阪バイオサイエンス研究所 分子腫瘍学部 特別研究員

2005年 大阪大学微生物病研究所 発癌制御研究分野 特任研究員

2007年 同 助教

2011年 同 准教授

2015年 愛知県がんセンター研究所感染腫瘍学部部長(組織改編により2018年から現所属)

2016年 名古屋市立大学大学院薬学研究科連携教授兼任

2017年 JST さきがけ研究者兼任(～2021年)

2018年 名古屋大学大学院医学系研究科連携教授兼任