



令和元年10月4日  
国立大学法人弘前大学

報道関係各位

転移に重要ながん細胞の形態変化に関わる因子を発見

【本件のポイント】

- ・ がん細胞の転移に重要な役割を担う細胞形態の変化である上皮間葉転換（Epithelial Mesenchymal Transition, EMT）において低分子量 G タンパク質の1つである RhoE の発現が増加した。
- ・ RhoE の発現を抑制した結果、子宮頸がん由来細胞の EMT ならびに細胞移動能が顕著に亢進した。
- ・ RhoE は、RhoE と同じ低分子量 G タンパク質に属する RhoA の働きを抑えることにより、EMT を抑制することを明らかにした。

以上のことから、RhoE は子宮頸がん細胞の EMT を抑制する機能を有することが強く示唆された。

【本件の概要】

現在、がんは日本人の死亡原因の第1位であり、約30%を占めています。早期診断ならびに治療法の進歩により、がんが原発巣に限局する時の治癒率は高くなってきたものの、がん細胞の他臓器への転移は完治への大きな妨げとなっています。そのため、がん制圧のためには、がん細胞の転移を如何に抑制するか、が非常に重要な課題です。がん細胞の原発巣からの転移には、上皮間葉転換（Epithelial Mesenchymal Transition, EMT）と呼ばれる細胞の形態ならびに性質の変化が重要な役割を担うことは知られていますが、その分子機構については十分に解明されているとはいえないのが現状です。

弘前大学農学生命科学部の西塚誠准教授の研究グループは、低分子量 G タンパク質である RhoE が子宮頸がん細胞の上皮間葉転換を抑制する機能を有すること、さらに、その機能メカニズムの一端を明らかにしました。今回の成果により、子宮頸がん細胞の転移の分子メカニズムの理解が進むとともに悪性度の新規バイオマーカーや新しいがん治療薬の開発につながることを期待されます。

本研究成果は2019年9月22日に国際科学誌「International Journal of Molecular Sciences」に掲載されました。



## 【内容の詳細】

### ●研究の背景

がん細胞の原発巣からの転移には、原発巣からの離脱、間質への浸潤、血管内への侵入、標的臓器への生着と再増殖、といった多くプロセスが非常に複雑かつ精緻に制御されていると考えられています。そのため、がん細胞の転移のメカニズムを理解するには、それぞれのプロセスにおいてどのような遺伝子が、どのようなメカニズムで働いているのか、明らかにしていくことが重要です。転移のプロセスの初期に起こる上皮間葉転換（Epithelial Mesenchymal Transition, EMT）は、上皮細胞の性質をもったがん細胞が、サイトカインなどの刺激により、より移動能が高い間葉系細胞の性質に変化する現象です。がん細胞の転移や抗がん剤に対する抵抗性に寄与すると考えられていますが、その制御メカニズムについては未だ不明な点が多く残されています。

低分子量 G タンパク質である RhoE は、アクチン細胞骨格の制御を介して細胞の運動などに寄与することが知られています。複数のがん細胞において、浸潤や転移とのかかわりが報告されていますが、子宮頸がん細胞の上皮間葉転換や転移における役割と機能についてはこれまでわかっていませんでした。

### ●研究成果

弘前大学農学生命科学部の西塚誠准教授の研究グループは、子宮頸がん細胞の転移の分子機構を明らかにするために、EMT における RhoE の役割と機能について検討しました。

まず EMT 過程における RhoE の発現変化を調べました。その結果、サイトカインの 1 つである Transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) の添加により EMT を誘導した子宮頸がん細胞において RhoE の発現が増加することがわかりました（図 1）。次に、EMT における RhoE の役割について検討しました。細胞形態ならびに EMT に関連する遺伝子の発現を検討した結果、RhoE の発現を抑制し働きを弱めたがん細胞では、コントロールのがん細胞に比べ、EMT が促進されていることが明らかになりました（図 2）。これらの結果から、RhoE は子宮頸がん細胞の EMT を抑制する役割を持つことが示唆されました。

最後に、RhoE がどのような分子メカニズムにより EMT を制御するのか検討を行いました。EMT の過程では、RhoE と同じ低分子量 G タンパク質に属する RhoA が重要な働きをしていることが知られています。異なる細胞を用いた検討から、RhoE は RhoA の働きを弱めることが報告されていたので、子宮頸がん細胞の EMT 過程においても RhoA の働きを制御しているか検討しました。その結果、RhoE の発現を抑制したがん細胞では、RhoA の働きが顕著に増強されていることが明らかになりました。以上の結果より、RhoE は RhoA の働きを弱めることにより、子宮頸がん細胞の EMT を抑制することが示唆されました（図 3）。



●今後の展開

本論文は、子宮頸がん細胞の上皮間葉転換における RhoE の役割と機能をはじめて明らかにしたものであり、上皮間葉転換の分子メカニズムの解明だけにとどまらず、がん細胞の浸潤や転移の研究に貢献するものと期待されます。今後、ヒトの子宮頸がんの組織サンプルを用いた解析により、がん細胞の悪性度と RhoE の発現の相関関係等を明らかにしていくことで、RhoE を標的とした新たながん治療薬の開発や新規バイオマーカーの創出につながることを期待されます。

【論文情報】

タイトル：Knockdown of RhoE expression enhances TGF- $\beta$ -induced EMT  
in cervical cancer HeLa cells

著者：西塚 誠（弘前大学）、駒田莉奈、今川正良（名古屋市立大学）

掲載誌：International Journal of Molecular Sciences

(doi: 10.3390/ijms20194697)

【情報解禁日時】 なし

【取材に関するお問い合わせ先】

（ 所 属 ）	国立大学法人弘前大学農学生命科学部 食料資源学科食品化学物質安全学分野
（役職・氏名）	准教授・西塚 誠
（電話・FAX）	0172-39-3738
（ E - m a i l ）	nishizuka@hirosaki-u.ac.jp

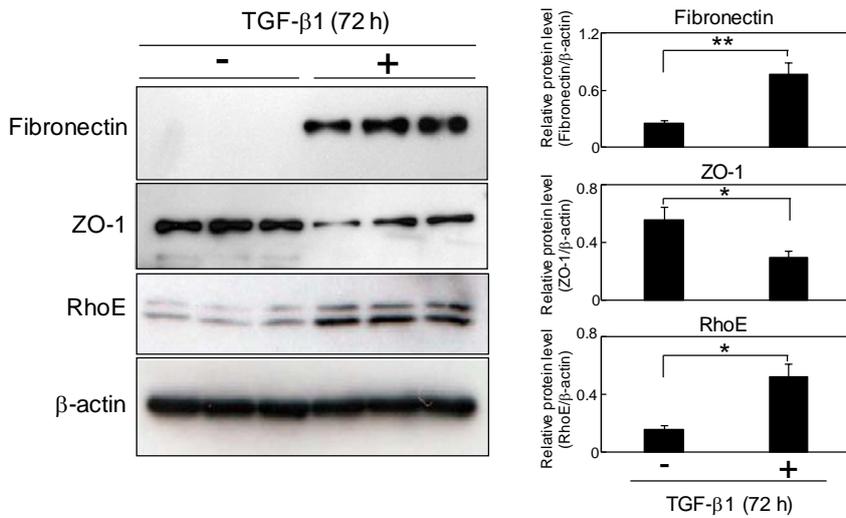


図1 子宮頸がん細胞の EMT 過程において RhoE の発現は増加する。

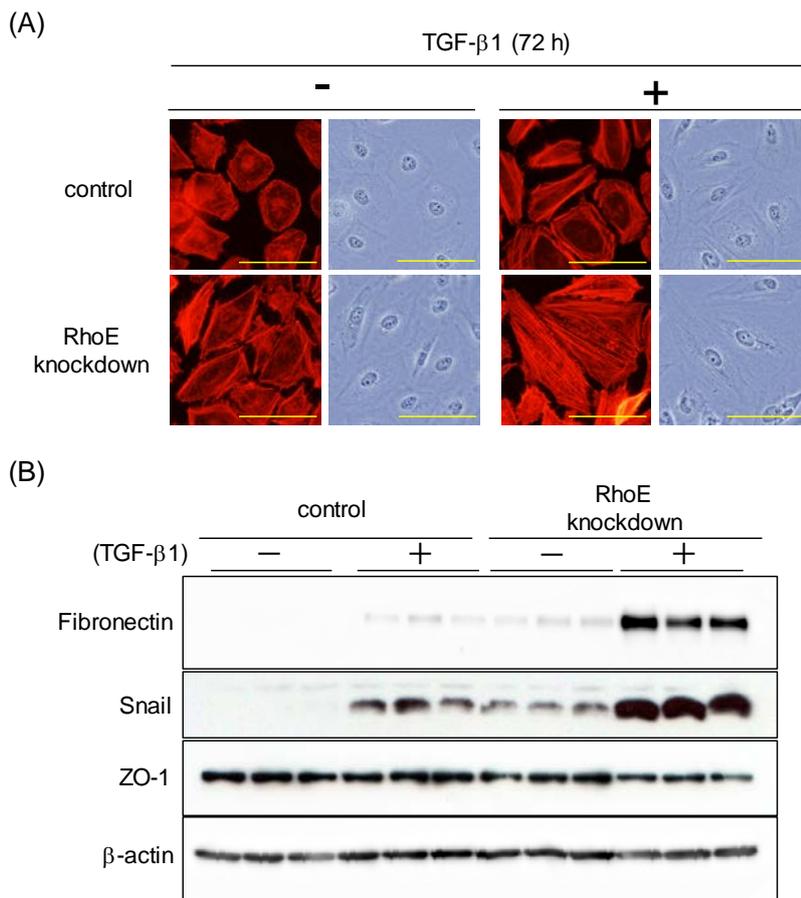


図2 RhoE の働きを弱めると EMT は亢進する。

(A) RhoE の働きを弱めた子宮頸がん細胞 (RhoE Knockdown) は、コントロール細胞に比べより強く間葉系細胞の形態へと変化した。

(B) RhoE の働きを弱めた子宮頸がん細胞は、間葉系細胞への変化の指標となる Fibronectin および Snail の発現がコントロール細胞に比べ増加した。一方、上皮系細胞に発現する ZO-1 の発現は減少した。

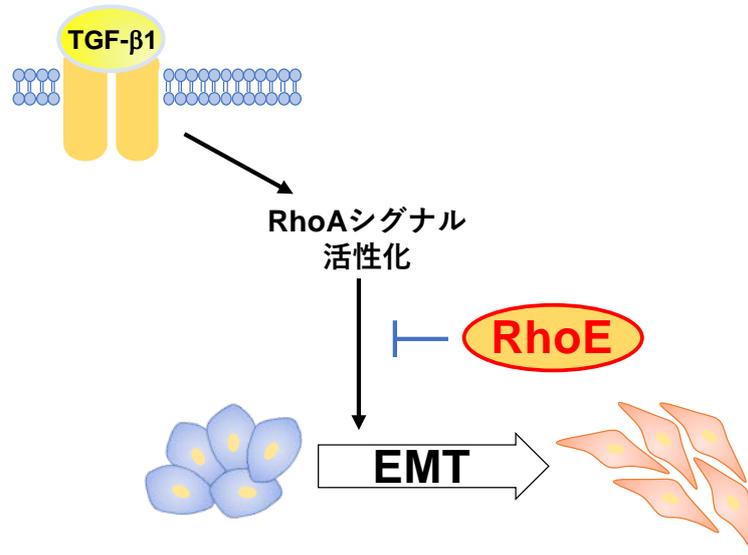


図3 子宮頸がん細胞の EMT における RhoE の役割

TGF- $\beta$ が子宮頸がん細胞の EMT を誘導する一つの経路として、TGF- $\beta$ の下流に存在する RhoA シグナルの活性化が存在する。本研究により、RhoE が RhoA シグナルを阻害することにより EMT を抑制している可能性が示唆された。