



## がんの転移に関わる新たな分子を発見【記者説明会】

本学、分子病態生化学部門の扇田久和教授らの研究グループは、がんの転移に関わる新たな分子としてEMP1 (Epithelial Membrane Protein 1) を見出し、EMP1 ががん細胞に多く発現しているほど、がんの転移が生じやすいこととそのメカニズムを明らかにしました。この研究成果は、平成30年6月4日に学術誌「Oncogene (オンコジーン)」電子版に掲載されました。

つきましては、下記のとおり記者説明会を開催しますので、ご参集いただけますと幸いです。なお、お越しいただける場合は、事前に企画（IR担当）課までご連絡をお願いいたします。

### 【POINT】

- ・ 新たな分子EMP1が、がんの転移を促進させるメカニズムを世界で初めて突き止めました。
- ・ がん細胞でEMP1の発現や作用を抑制することができれば、今までにない画期的ながん治療につながると期待されます。

### 【概要】

- ・ がん細胞が原発巣から遊離して周囲の組織の細胞と接触すると、がん細胞表面でEMP1の発現が増加していました。
- ・ EMP1を多く発現するがん細胞をマウスに移植すると、肺やリンパ節へのがん転移が増加しました。
- ・ EMP1はがん細胞の運動能を亢進させることで、がん転移を促進していました。その際、EMP1は細胞内でCopine-IIIという分子と結合し、Rac1という分子を活性化していることを明らかにしました。
- ・ ヒトでは、進行した前立腺がんにおいて、EMP1の発現が増加していました。
- ・ 今後の臨床応用として、1) EMP1の発現ががん転移を含めたがん増悪のマーカーとして利用できる可能性があります。2) EMP1の発現を抑制する、または、EMP1の作用を減弱・消失させる化合物、阻害抗体などを見出せれば、がんの浸潤・転移を阻止する新たな抗腫瘍薬を開発できる可能性があります。

(別紙) 内容詳細

### 【記者説明会】

■日 時：平成30年6月19日(火) 14:00～

■場 所：滋賀医科大学 管理棟2階 中会議室（別添会場案内参照）

※当日、管理棟前に駐車場をご用意します。

■発表者：滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門） 教授 扇田 久和  
生化学・分子生物学講座（分子病態生化学部門） 助教 清水 昭男

《詳細に関するお問い合わせ先》

滋賀医科大学 生化学・分子生物学講座  
（分子病態生化学部門）教授 おうぎた ひさかず 扇田 久和  
TEL：077-548-2161

《プレスリリース発信元》

滋賀医科大学 企画（IR担当）課（阪井・三添）  
TEL：077-548-2012  
e-mail：hqkouhou@belle.shiga-med.ac.jp

## (別紙) 内容詳細

### がんの転移に関わる新たな分子を発見

#### 【研究背景と経緯】

現在の日本において死因のトップはがんであり、約 30% を占めています。さらに、がん死のうち 80~90%は、がんの転移が原因です。したがって、がんの転移を阻止することができれば、がんによる死亡の大半は回避できると考えられます。

がんの転移は、①がん細胞が原発巣から逸脱・遊離して、周囲の組織（間質）に浸潤する、②間質の血管やリンパ管の中に侵入し、血液やリンパ液を通して全身に運ばれる、③臓器（肝臓、肺など）に到達すると、がん細胞は血管外に出る、④その臓器でがん細胞は転移巣を形成する、という段階を経て進行することが知られています。

本研究では、がんの転移の初期段階（①の段階）でがん細胞に生じている遺伝子発現の変化を明らかにした上で、その変化により発現量が増加したタンパク質 EMP1（Epithelial Membrane Protein 1）が、がんの転移を促進していること、及び、EMP1 ががんの転移に関与するメカニズムを突き止めました。

#### 【研究内容】

がんの転移の初期段階である上述①の段階では、がん細胞が間質に存在する細胞と接触します。その現象を模倣する実験系を構築し、DNA マイクロアレイを用いて全遺伝子の発現状況を網羅的に調べました。その結果、細胞表面に存在する細胞膜 4 回貫通型タンパク質である EMP1 の発現量が、がん細胞において 3 倍以上増加していることを見出しました（図 1）。

また、EMP1 を多く発現する前立腺がん細胞（EMP1 高発現 LNCaP 細胞）を作製し、このがん細胞をマウスの前立腺に移植すると、リンパ節や肺への転移が生じました（図 2）。一方、EMP1 をほとんど発現していない親株の LNCaP 細胞を移植した場合は、多臓器への転移は見られませんでした。

次に、EMP1 ががん細胞の運動能に与える影響を検討しました。がん細胞の運動能が上昇すると、がん転移は促進されることが知られています。EMP1 高発現 LNCaP 細胞では親株の LNCaP 細胞と比較して細胞運動が亢進されることから、EMP1 はがん細胞の運動能を顕著に上昇させることが明らかになりました（図 3）。

つづいて、EMP1 ががん細胞の運動能を上昇させるメカニズムを明らかにするため、EMP1 による細胞内シグナル伝達機構を検討しました。EMP1 が細胞内へシグナルを伝えるためには、EMP1 の細胞内部位に結合する分子が必要となります。質量分析法により結合する分子を探索したところ、Copine-III という分子を同定できました（図 1）。さらに詳細に検討したと

ころ、EMP1 は Copine-III と結合することで、Src、Vav2、Rac1 という分子群を活性化してがん細胞の細胞運動能を上昇させていることが分かりました。

最後に、ヒトのがん組織サンプルでの解析も行い、進行した前立腺がん（高グリーソンスコアの前立腺がん）において EMP1 の発現が増加していることを明らかにしました（図 4）。

#### 【今後の展開】

進行したがんで EMP1 の発現が増加していることから、EMP1 の発現が、がんの転移を含めたがん増悪のバイオマーカーとして利用できる可能性があります。また、EMP1 を多く発現しているがん細胞において、EMP1 の発現を抑制する、または、EMP1 による細胞内シグナル伝達を減弱・消失させることで、がんの転移を阻止すること目的とした新たな抗腫瘍薬の開発につながる成果でといえます。

先述のとおり、日本人の最大の死因であるがん死の大部分はがんの転移であり、がん転移を阻止することができれば、がん死を大幅に抑制し、ひいては、死亡率そのものを改善することも可能と考えられます。

【参考図】

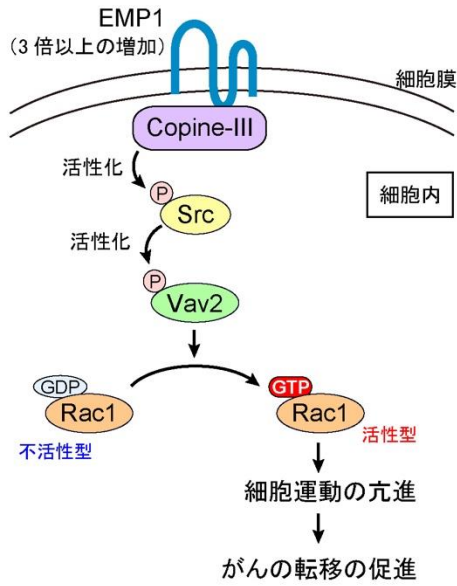


図 1. EMP1 によるがんの転移の促進機構

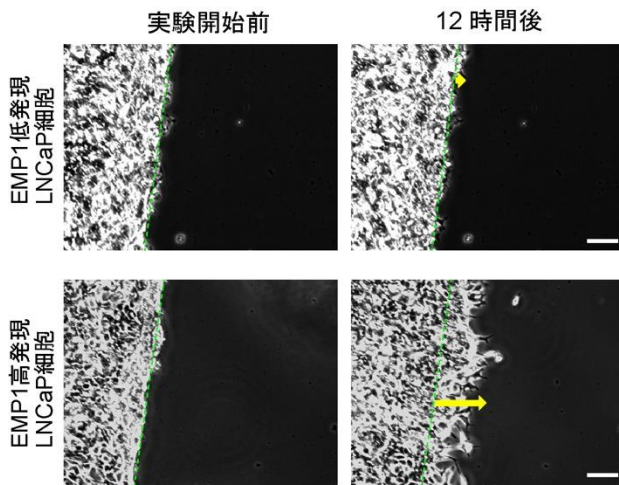


図 3. EMP1 高発現 LNCaP 細胞で細胞運動が亢進（緑破線は最初の細胞先端、矢印は細胞が移動した平均距離）

スケールバー：0.1 mm

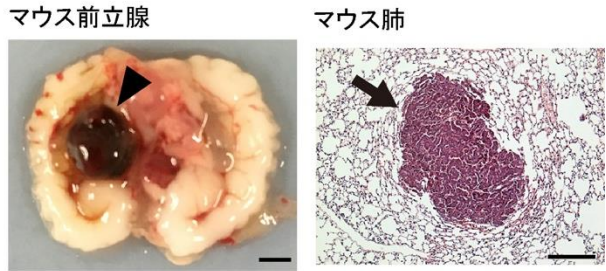


図 2. EMP1 を高発現する LNCaP 細胞を前立腺に移植した後に形成された腫瘍（左：矢頭）と、肺への転移巣（右：矢印）

スケールバー：2 mm（左）、0.2 mm（右）

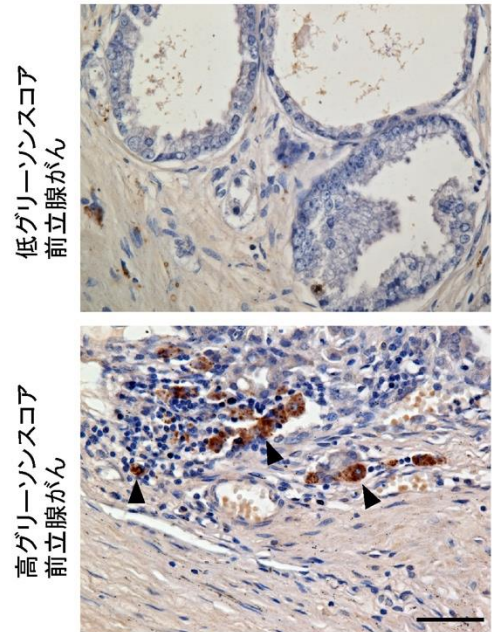


図 4. 高グリーソンスコアの進行した前立腺がんでは、EMP1（茶色：矢頭部分）が多く発現

スケールバー：50 μm

【論文情報】

論文名:

Epithelial membrane protein 1 promotes tumor metastasis by enhancing cell migration via copine-III and Rac1

著者名:

Mohammad Khusni B. Ahmat Amin, Akio Shimizu, Dimitar P. Zankov, Akira Sato, Souichi Kurita, Masami Ito, Toshinaga Maeda, Tetsuya Yoshida, Tomohisa Sakaue, Shigeki Higashiyama, Akihiro Kawauchi, Hisakazu Ogita

雑誌名, 巻号, DOI:

Oncogene (2018 年 6 月 4 日 (日本時間) 付 電子版), doi:10.1038/s41388-018-0286-0

### 【研究資金情報】

- ・ 科学研究費補助金 基盤研究(C)、新学術領域研究
- ・ 上原記念生命科学財団 研究推進特別奨励金
- ・ 武田科学振興財団 医学系研究奨励
- ・ 内藤記念科学振興財団 奨励金・研究助成金
- ・ 金原一郎記念医学医療振興財団 基礎医学医療研究助成金

### 【用語説明】

- ・ DNA マイクロアレイ  
数万個以上もの多数の遺伝子断片 (長さ数十のヌクレオチド断片) を固定した基板のこと。この基板に、がん細胞などの細胞から抽出した mRNA より合成した cDNA を加えて反応させることで、遺伝子の発現変化を網羅的に解析できる。ある遺伝子の発現が多い場合、その遺伝子由来の cDNA が基板上の遺伝子断片と多く結合することになるので、結合した cDNA を定量することで遺伝子発現の増加・減少が分かる。
- ・ 質量分析  
解析したい物質 (タンパク質を含む) をイオン化し、その質量と電荷の比 ( $m/z$ ) の測定データなどに基づいて同定・定量する方法。
- ・ グリーソンスコア  
前立腺がんの特異的ながん細胞の悪性度分類法によって得られたスコアのこと。数値 (最大は 10) が大きいほど、悪性度が高い。
- ・ バイオマーカー  
病気の進行度・増悪度などを判定するのに使用される指標。指標としては、血液検査、画像検査、組織検査などから得られる生体物質 (タンパク質などを含む) の量、状態などが用いられる。がんの場合の腫瘍マーカーなどがある。

がんの転移に関わる新たな分子を発見【記者説明会】

○日時：平成30年6月19日（火）14時00分～

○会場：滋賀医科大学 管理棟2階 中会議室（下記⑫の建物）

○集合：管理棟1階（下記⑫の建物）玄関前に、13：50にお集まりください。  
※当日、⑫の建物前に駐車場をご用意します。

○キャンパス内案内

