



## PRESS RELEASE

岡山大学記者クラブ

熊本県内報道機関

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和 5 年 6 月 12 日

岡 山 大 学

熊 本 大 学

### がん細胞の集団運動の制御に関わる Pacsin 2 の機能を解明 抗がん剤の新たな分子標的や診断バイオマーカー候補として期待！

#### ◆発表のポイント

- 細胞の集団的な運動は、悪性がんの浸潤や転移の効率化に寄与します。
- がん細胞の集団運動を制御する新規因子 Pacsin 2 の機能を解明しました。
- 新たながん診断マーカーや抗がん剤開発への展開が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の Haymar Wint 大学院生、岡山大学学術研究院医歯薬学域の竹田哲也研究准教授および竹居孝二教授、岡山大学病院の渡部昌実教授、岡山大学の那須保友学長、熊本大学大学院先端科学研究部の檜垣匠教授らの研究チームは、がんの浸潤や転移に関わる細胞の集団運動を制御する分子メカニズムを明らかにしました。この研究成果は、5月31日付けのイギリスの科学誌 *Journal of Cell Science* に掲載されました。

悪性度の高いがん細胞は浸潤や転移を起こします。近年の研究で、悪性のがん細胞の多くが集団として運動し、その運動様式が浸潤や転移を効率よく起こす要因になっていることが明らかになってきました。しかし、がん細胞の集団的な運動を制御するメカニズムについてはほとんど明らかになっていませんでした。本研究では、がん細胞の集団運動を制御する新たな因子として Pacsin 2 を同定しました。Pacsin 2 は、細胞接着分子 N-カドヘリンの細胞膜への局在を制御し、Pacsin 2 の機能を阻害するとがん細胞同士が接着し、集団運動を行うようになることを明らかにしました。本研究の成果を足がかりに、がん細胞の集団運動を制御する分子メカニズムの解明が進めば、より効果的な抗がん剤や、がんの早期診断に用いる新たなバイオマーカーの開発につながることを期待されます。

#### 【背景】

がんは日本人の死亡原因トップであり、その予防や治療法の確立が急務です。がん患者の死因の90%以上は転移によるものです。転移は、がん細胞が最初に発生した部位（原発巣）から周辺の結合組織内に浸潤し、血管やリンパ管を經由して、別の臓器や組織で再び腫瘍（転移巣）を形成することにより起こります（図1）。近年の研究で、悪性度の高いがん細胞の多くは、細胞集団運動（注1）をすることで、効率よく浸潤・転移を行うことが明らかになってきました。しかし、がん細胞

**PRESS RELEASE**

の集団運動を制御するメカニズムは明らかになっていませんでした。

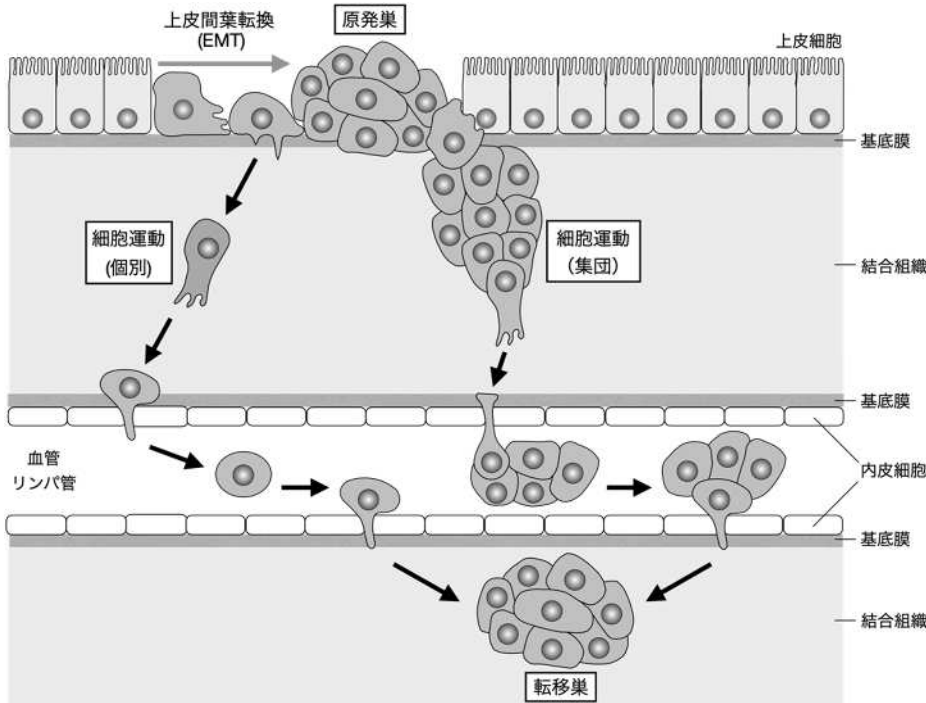


図1 がんの浸潤・転移。がん細胞は、がんが最初に発生した部位（原発巣）から、個別もしくは集団として結合組織内を運動し、血管やリンパ管を經由して、別の臓器や組織で再び腫瘍（転移巣）を形成する。

**【業績】**

Haymar Wint 大学院生、竹田研究准教授、竹居教授、渡部教授、那須学長、檜垣教授らの研究チームは、がん細胞の集団運動が、Pacsin 2（注2）というタンパク質によって制御されることを明らかにしました。研究チームは、ヒト膀胱がん由来の細胞株（T24細胞）を用いて、RNA干渉（RNAi）（注3）によってPacsin 2の発現量を低下させると、細胞が方向性を持って運動するようになることを発見しました（図2）。それらの細胞の様子を詳細に解析すると、複数の細胞が集まって塊を形成し、その境界領域の細胞表面には、悪性がんが発現する細胞接着分子N-カドヘリン（注5）が集積することがわかりました（図3）。さらに、電子顕微鏡を用いて細胞が接着する領域

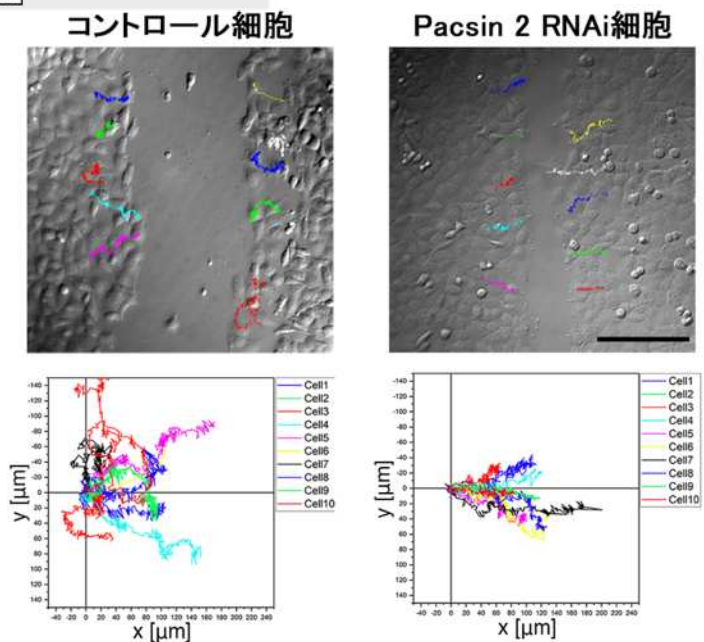


図2 Pacsin 2 RNAiによって誘導される方向性のある細胞運動。創傷治癒アッセイ（注4）を6時間行った後の細胞のライブイメージング像（上）とその間の細胞の軌跡（下）。コントロール細胞（左）に比べて、Pacsin 2 RNAiを行ったT24細胞（右）では、細胞の軌跡の方向性が揃っている。



## PRESS RELEASE

の微細構造を観察すると、隣り合った細胞から伸びた指状の突起構造をお互いに組み合わせるように接着していることも明らかになりました（図3）。

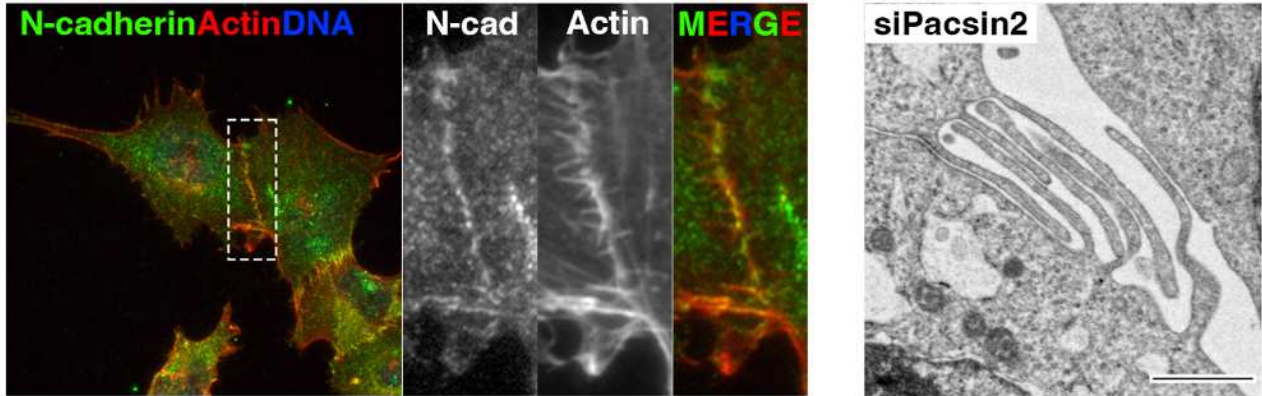


図3 Pacsin 2 RNAiによって誘導される細胞同士の接着。細胞接着部位の N-カドヘリン（緑）、アクチン（赤）、DNA（青）の蛍光顕微鏡像（左）と、電子顕微鏡像（右）を示す。

細胞表面の N-カドヘリンの量は、エンドサイトーシス（注6）による細胞内への取り込み、さらに細胞膜へのリサイクリングと細胞内での分解、また新たに合成された N-カドヘリンの細胞表面への輸送など、さまざまな細胞内膜輸送経路のバランスによって決められます。今回の研究では、細胞表面の N-カドヘリンを、エンドサイトーシスによって細胞内に取り込むために、Pacsin 2 が必要であることが明らかになりました。そのため、Pacsin 2 の発現量を低下させると、N-カドヘリンが細胞内に取り込まれなくなり、細胞表面の N-カドヘリン量が増えて、細胞同士が接着しやすくなることがわかりました。さらに、細胞接着における Pacsin 2 のはたらきは、膀胱がん由来の T24 細胞だけでなく、肺がん由来のがん細胞株（H1299 細胞）においても同様に見られることが明らかになりました。以上の結果より、Pacsin 2 は様々ながん細胞において、N-カドヘリンのエンドサイトーシスを介して、細胞の集団運動を制御するはたらきを持つことが強く示されました。

### 【見込まれる成果】

近年の研究で、がん細胞の集団運動は、浸潤・転移の効率化だけでなく、抗がん剤に対する耐性獲得にも関わるということが知られています。本研究の成果をベースに、がん細胞の集団運動を制御するメカニズムの解明がさらに進めば、がんの早期診断に必要な新たなバイオマーカーの開発や、細胞集団運動をターゲットにした新規抗がん剤の開発へと展開する可能性があります。さらに、細胞集団運動は、個体発生や創傷治癒など、様々な生命現象に必要であることが知られています。そのため、本研究の成果は細胞集団運動に関わる多様な生命現象を司る分子メカニズムの解明にも貢献することが期待されます。

### ◆研究者からのひとこと



## PRESS RELEASE

- I am truly fascinated by the beauty and sophistication of cells, the fundamental units of life. Through my work, I aim to unravel the mysteries of cells, advance our knowledge of cellular biology, and ultimately positively impact human health. (Haymar Wint)
- 母国の不安定な状況とコロナ禍という大変な時期に、頑張っって良い研究をしてくださいました。次のステップでも活躍してください！（竹田、竹居）



Haymar Wint  
大学院生



竹田哲也  
研究准教授



竹居孝二  
教授

### ■論文情報

論文名: Pacsin 2-dependent N-cadherin internalization regulates the migration behaviour of malignant cancer cells

掲載紙: *Journal of Cell Science*

著者: Haymar Wint, Jianzhen Li, Tadashi Abe, Hiroshi Yamada, Takumi Higaki, Yasutomo Nasu, Masami Watanabe, Kohji Takei, and Tetsuya Takeda

DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.260827>

URL: <https://journals.biologists.com/jcs/article/136/10/jcs260827/310877/Pacsin-2-dependent-N-cadherin-internalization>

### ■研究資金

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（課題番号：18K07198、19KK0180、研究代表者：竹田哲也；課題番号：19H03225、研究代表者：竹居孝二；課題番号：19H01064、研究代表者：渡部昌実；課題番号 JP22H04926、ABiS 先端バイオイメージング支援プラットフォーム）、ウエスコ学術振興財団研究活動費助成（研究代表者：竹田哲也）の支援を受けて実施しました。

### ■補足・用語説明

注1：細胞集団運動

複数の細胞が集団を形成し、方向性の揃った協調的な運動を行う現象。がんの浸潤・転移のほか、胚発生、創傷治癒など、幅広い生命現象において見られる。

注2：Pacsin 2

Pacsin 2 (Syndapin と呼ばれる) は、細胞膜を変形する作用を持つ BAR (Bin-amphiphysin-Rvs167) ドメインを持つ蛋白質。エンドサイトーシス、細胞運動、細胞分裂など、様々な細胞機能に関わる。哺乳類には、3つのアイソフォーム (Pacsin 1, 2, 3) が存在し、そのうち Pacsin 2 は全組織の細



## PRESS RELEASE

胞においてはたらく。

### 注3：RNA干渉（RNAi）

2本鎖RNAがいくつかの蛋白質と複合体を作り、相同な塩基配列をもつメッセンジャーRNAと特異的に対合、切断することにより、遺伝子発現を抑える現象のこと。

### 注4：創傷治癒アッセイ

遺伝子のRNAiや薬剤への曝露など、様々な刺激が細胞運動におよぼす影響を研究するための実験手法。培養容器を覆い尽くした状態（コンフルエント）の単層の培養細胞に、ひっかき傷（創傷ギャップ）をつくり、細胞が移動してギャップを埋めようとする（治癒）過程を観察する。

### 注5：N-カドヘリン

カドヘリンは、カルシウム依存的に細胞同士を接着する主要な細胞接着分子カドヘリンの一つで、竹市雅俊博士によって発見・命名された。ヒトでは、100種類を超えるスーパーファミリーを形成している。そのうち、N-カドヘリンは神経や心筋の細胞ではたらくほか、がんの転移に関わることが知られている。

### 注6：エンドサイトーシス

細胞が細胞外部から物質を取り込む仕組みのこと。栄養物質の取り込み、神経伝達、免疫応答などのさまざまな生命現象で重要なはたらきをする他、細胞のガン化やウィルス感染などにも関わる。

## ■その他

本研究について、筆頭著者のHaymar Wint大学院生の紹介記事が掲載されています。

<https://journals.biologists.com/jcs/article/136/10/jcs261309/310873/First-person-Haymar-Wint>

＜お問い合わせ＞

岡山大学学術研究院医歯薬学域

研究准教授 竹田哲也

（電話番号）086-235-7125

（FAX）086-235-712