



平成29年9月20日

さまざまな癌において生成される分泌タンパク質（TIMP-1）が  
癌細胞の増殖促進を高めるしくみを解明

【本研究成果のポイント】

- 本研究では、様々な癌において高発現している TIMP-1（注1）という分泌タンパク質が、癌促進因子である YAP/TAZ（注2）を活性化させ、癌細胞の増殖能を亢進させていることを明らかにしました。
- 本研究により、新規の TIMP-1-YAP/TAZ シグナル経路を標的とした癌の診断・治療法開発の可能性を見出しました。

【概要】

YAP/TAZ は臓器の大きさの決定や細胞増殖において中心的な役割を担う癌促進因子です。癌で YAP/TAZ は異常に活性化しており、癌細胞の増殖に大きく寄与していますが、その異常な活性化が生じるメカニズムの詳細は明らかになっていません。広島大学大学院医歯薬保健学研究所 口腔顎顔面病理病態学研究室（高田 隆教授）の安藤俊範元助教を中心とした研究チームは、様々な癌において高発現している TIMP-1 が YAP/TAZ を活性化し、癌細胞の増殖を亢進させていることを、詳細な分子機構と共に明らかにしました。今後、TIMP-1-YAP/TAZ シグナル経路が癌の診断・治療に応用されうる可能性を見出しました。

本研究成果は、日本時間の2017年9月19日「Oncogene」オンライン版に掲載されました。

- 掲載雑誌：Oncogene
- 論文題目：Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 promotes cell proliferation through YAP/TAZ activation in cancer
- 著者：Toshinori Ando, Dyshafilia Charindra, Madhu Shrestha, Hanako Umehara, Ikuko Ogawa, Mutsumi Miyauchi, Takashi Takata\*  
\*Corresponding author（責任著者）
- doi: 10.1038/onc.2017.321

【背景】

TIMP-1 は、様々な癌において高発現している分泌タンパク質です。TIMP-1 は受容体である CD63（注3）および Integrin  $\beta$ 1 と複合体を形成しますが、増殖促進に働く詳細な分子機構は不明でした。

YAP/TAZ は、転写因子 TEAD1~4 と結合して CTGF や CYR61 などの増殖関連遺伝子の転写を促進し（転写共役因子としての働き）、細胞の増殖能を亢進させる癌促進因子です。YAP/TAZ は上流制御因子である LATS1/2（注4）によってリン酸化され、細胞質内に局在あるいは分解されます（不活性化状態）。一方 LATS1/2

が抑制されると、YAP/TAZ のリン酸化は低下して核内に移行し（活性化状態）、増殖を亢進させます。多くの癌で YAP/TAZ は異常に活性化し、癌細胞の増殖を亢進させていることが知られています。しかし、YAP/TAZ が癌で活性化するメカニズムの詳細は未だ明らかになっていません。YAP/TAZ は癌細胞の増殖能に大きく寄与することから癌治療の標的として注目されており、活性化機構の詳細な解明が期待されています。

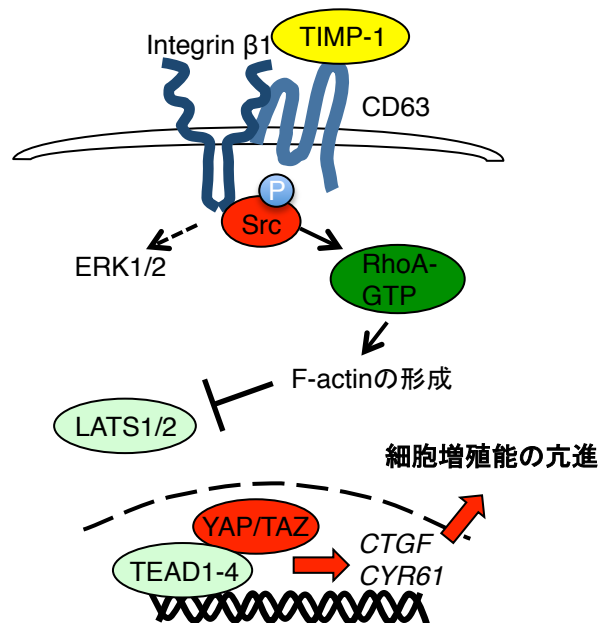
### 【研究成果の内容】

TIMP-1 および *CTGF*, *CYR61* (YAP/TAZ の転写標的遺伝子) の発現を癌のデータベースである TCGA (注5) で解析したところ、尿路上皮癌、大腸腺癌、食道癌、副腎髄質腫瘍、胃腺癌、頭頸部扁平上皮癌、膠芽腫、前立腺癌、乳頭状腎細胞癌など様々な腫瘍で、TIMP-1 および *CTGF*, *CYR61* (YAP/TAZ の転写標的遺伝子) との間に正の相関を認めました。また頭頸部扁平上皮癌、子宮頸癌、乳癌、骨肉腫のヒト細胞株を用いても TIMP-1 と YAP の発現量との間に正の相関が見られました。即ち、TIMP-1 の高発現と YAP/TAZ の活性化は様々な癌で同時に生じていることが明らかになりました。

TIMP-1 の発現が低い癌細胞では、YAP/TAZ は LATS1/2 によってリン酸化されて細胞質内に局在あるいは分解されています（不活性化）。しかし TIMP-1 が高発現している癌細胞では、TIMP-1 は CD63/Integrin  $\beta$ 1 複合体を介し、Src (注6) および RhoA (注7) を活性化させることで F-actin (注8) の形成を促し、LATS1/2 を抑制します。それによって YAP/TAZ のリン酸化が低下して核内移行し(活性化)、*CTGF* や *CYR61* の転写を促して、増殖能を亢進させることが明らかになりました。(図参照)

実際に TIMP-1 を元々高発現する癌細胞株にて TIMP-1 の発現を抑制すると、YAP/TAZ の抑制を介して増殖能が低下すること、あるいは YAP/TAZ を抑制することでも増殖能が低下することが示されました。

### 【図】 癌における TIMP-1 による YAP/TAZ 活性化の分子機構



様々な癌において、高発現する TIMP-1 による YAP/TAZ 活性化 (TIMP-1-YAP/TAZ 経路) が診断・治療の標的となりうる可能性が示唆される。

### 【今後の展開】

様々な癌において、TIMP-1-YAP/TAZ 経路により癌細胞の増殖が亢進するメカ

ニズムが明らかになりました。癌の種類によって TIMP-1-YAP/TAZ の増殖への寄与の程度は異なっており、今後は個々の種類の癌に焦点を絞って更に検討していきます。さらに、癌患者の血中や組織からバイオマーカーとして TIMP-1 を解析し、TIMP-1 高発現癌に対して TIMP-1-YAP/TAZ シグナル経路を標的とした治療応用の可能性が期待されます。

### 【用語解説】

(注1) TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-1)

TIMP family (TIMP-1~4) の一つであり、分泌タンパク質である。

(注2) YAP/TAZ (Yes-associated protein および transcriptional co-activator with PDZ binding motif)

がん抑制シグナル伝達経路である Hippo-pathway のエフェクター因子であり、転写共役因子として働く。TAZ は YAP の paralogue である。

(注3) CD63

テトラスパニン (4 回膜貫通型の膜タンパク) の一つで、TIMP-1 の受容体として同定されている。

(注4) LATS1/2 (Large tumor suppressor 1 and 2)

Hippo-pathway の構成要素 (MST1/2 および LATS1/2) であり、セリンスレオニンキナーゼとして働く。リン酸化されることで活性化する。

(注5) TCGA (The Cancer Genome Atlas)

米国の NIH (国立衛生研究所) が公開するデータベース。様々な癌の遺伝子・タンパク質発現異常などについて網羅的に解析した結果が公開されている。

(注6) Src

非受容体型のチロシンキナーゼ蛋白である。

(注7) RhoA

低分子量GTP結合タンパク質の一つである。GDP結合型からGTP結合になると、活性化した状態となる。

(注8) F-actin

繊維状のアクチン・フィラメントであり、細胞の骨格を形成し、細胞の接着や遊走に関わる。

### 【研究支援】

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 JP25293373、JP16H05503、17K17084 の助成を受けました。

### 【お問い合わせ先】

広島大学大学院医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻歯学講座口腔顎顔面病理病態学研究室 元助教 安藤 俊範 Tel : 082-257-5632 (可能な限りE-mailへご連絡お願いします) E-mail : toando@ucsd.edu
--

発信枚数 : A4版 3枚 (本票含む)