

令和元年6月24日

報道機関 各位

国立大学法人 東北大学加齢医学研究所

精子とがん細胞の意外な接点

- がん・精巣抗原タンパク質 TEKT5 による精子形成とがん増殖の制御機構 -

【発表のポイント】

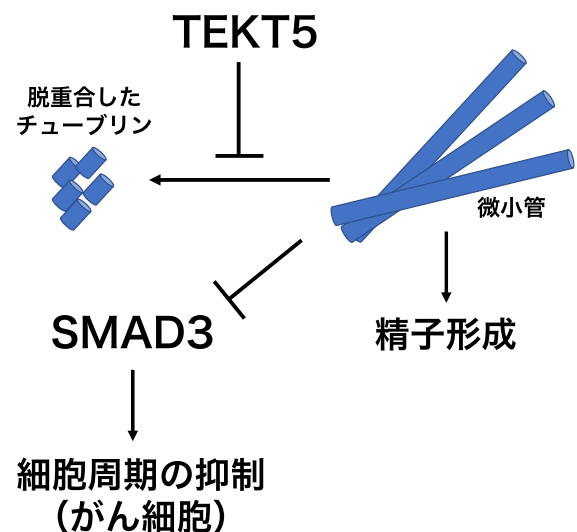
1. 生殖細胞とがん細胞で特異的に共通して発現する、がん・精巣抗原 (CTA) 遺伝子の機能スクリーニングにより、過半数の CTA 遺伝子が、がん細胞の増殖・生存に関与することを明らかにしました。
2. CTA の一つである TEKT5 が、細胞骨格を作る微小管の構成タンパク質であるチューブリンの制御を介して、がん細胞の増殖・生存、および精子形成に働くことを明らかにしました。

【概要】

東北大学加齢医学研究所医用細胞資源センター 松居靖久 (まついやすひさ) 教授、東北大学生命科学研究科博士後期課程 青木七菜 (あおきなな) らの研究グループは、精巣の生殖細胞とがん細胞で特異的に共通して発現する、84 種類のがん・精巣抗原タンパク質 (CTA) の過半数が、がん細胞の増殖・生存を促進する働きがあり、さらにそのひとつである TEKT5 が、精子形成にも働いていることを明らかにしました。本研究成果は、がん発症の新たな制御機構の解明と、それを利用した治療法の開発に繋がり、また生殖細胞とがん細胞の制御機構の接点の解明につながる可能性があります。研究結果は、6月17日に Molecular and Cellular Biology 誌電子版に掲載されました。

図 TEKT5 の作用機構

CTA の一つである TEKT5 は、微小管のチューブリンへの脱重合を阻害することにより、がん細胞の細胞周期を抑制するシグナルを阻害することで増殖・生存を促進し、また精子形成の最終段階で必須な機能を果たす。



【詳細な説明】

がん・精巣抗原(CTA)は、ヒトがん細胞と精巣で、共通して特異的に発現するタンパク質として同定され、これまでに 270 種類あまりのヒト CTA 遺伝子が同定されています。そのうちのいくつかは、がん細胞または精巣生殖細胞での機能が示されていますが、多くの CTA の機能は不明のままです。特に、生殖細胞とがん細胞の両方で機能する CTA は知られていません。そこで、生殖細胞での機能解析が容易なマウスを対象とし、ヒト CTA 遺伝子のマウスホモログ遺伝子^{*1}を同定し、さらにそれらのがん細胞の増殖・生存における役割の解析を、マウスがん細胞株での RNA 干渉^{*2}によるノックダウン実験により行いました。その結果、調べた 84 種類の CTA 遺伝子のうち 47 遺伝子が、がん細胞の増殖・生存に関わることを見いだしました。

さらにその中の一つ、TEKT5 タンパク質が、チューブリンタンパク質の重合によりできる細胞骨格を形成する微小管^{*3}の構造を、チューブリンのアセチル化の維持を介して保つ働きがあること、さらに微小管を維持することにより、細胞周期を抑制するシグナル分子 SMAD3^{*4}の細胞核への移行を阻害し、がん細胞の増殖・生存を維持する働きがあることを明らかにしました。さらに、精巣でのノックダウン実験により、チューブリンタンパク質の維持を介して精子形成の最終段階で働くことを明らかにしました。これらの研究成果は、がん発症の新たな制御機構の解明と、それを利用した治療法の開発につながる可能性があります。また生殖細胞とがん細胞の制御機構の接点の解明を通じて、異なる細胞の機能や分化が、同一のタンパク質により制御される、細胞制御の新たな局面の解明につながる可能性があります。

【用語説明】

- * 1 ホモログ遺伝子：塩基配列の相同性が高く、共通の祖先遺伝子に由来すると考えられる遺伝子を指す。
- * 2 RNA 干渉：狙った遺伝子と相補的な配列を持つ 2 本鎖 RNA により、その遺伝子の発現を抑制する手法。
- * 3 微小管：細胞内で細胞骨格を形成する直径約 25 nm の管状の構造で、主にチューブリンタンパク質が重合してできる。またチューブリンのアセチル化により、重合状態が安定化し微小管構造が保たれる。
- * 4 SMAD3：細胞外から働く TGF- β タンパク質からのシグナルを細胞内で伝達するタンパク質のひとつで、細胞周期を抑制するタンパク質に働きかけることが知られている。

【発表論文】

Titel : Comprehensive analysis of mouse CTA functions in cancer cells and roles of TEKT5 in cancer cells and testicular germ cells.

Authors : Aoki, N., Matsui, Y.

Journal: *Molecular and Cellular Biology* [Epub ahead of print]

DOI: 10.1128/MCB.00154-19.

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東北大学加齢医学研究所

教授 松居靖久 (まついやすひさ)

電話番号: 022-717-8571、022-717-8572

E-mail: yasuhisa.matsui.d3@tohoku.ac.jp

<AMED の事業に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED)

基盤研究事業部 研究企画課

Tel: 03-6870-2224

Fax: 03-6870-2246

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp