

接着斑キナーゼ (FAK) のメラノーマ転移における役割解析

慶應大・薬・生化学 笠原 忠、園田よし子

がんの転移は、接着、増殖、運動、浸潤などの多段階プロセスで進行し、その機序の解明と抑制は重要な課題である。メラノーマの血管壁への接着は増殖、運動、浸潤へとつながる FAK、パキシリンなどのシグナル伝達経路を活性化する。我々は FAK が抗アポトーシス分子として働くことを見だし、そのシグナル系について報告してきた。今回、マウスメラノーマ B16F10 の肺転移実験系を用い、FAK の転移における役割を明らかにすることをめざした。FAK の転移に関しては、FAK-related non-kinase (FRNK)、Y397F 変異 FAK がメラノーマ転移を抑制することが報告されている (*Abdil-Gang M et al, JBC 2002*) が、ここでは Y925F 変異 FAK に焦点をあて、検討を行ったデータを紹介する。

【方法と結果】 1) FAK の ^{925}Y は Grb2/Ras/ERK の活性化や JNK 活性化により、細胞の増殖や運動に関わる部位である。この部位の変異体 Y925F-FAK をメラノーマに過剰発現させた細胞を作成し、その増殖、接着、浸潤能 (In vitro) ならびに肺への転移能 (In vivo) を調べた。その結果、Y925F 導入細胞では、空ベクター導入や野生型 FAK の導入細胞に比べ、増殖、接着、浸潤能ならびに肺への転移能が著明に (60–80% 程度) 低下していた。2) 転移抑制のメカニズムを知るためにシグナル伝達を調べたところ、Y925F 導入細胞では空ベクター細胞に比べ、 ^{925}Y から Grb2、Erk のシグナル伝達 (活性化) が有意に抑制されていた。さらに、パキシリンのチロシンリン酸化の消失、FAK とパキシリンの会合の消失、Erk の活性化抑制、VEGF の発現抑制が認められた。3) Y925F 導入細胞での発現遺伝子の違いを DNA チップで調べたところ、とくに Proteolipid protein (PLP)2 の発現低下が認められた。PLP2 は CCR1 と会合する分子として単離された 4 回膜貫通型の 153AA からなるタンパク質であるが、その機能解明は殆どなされていない。そこで、我々はメラノーマ細胞に PLP2 遺伝子を過剰発現させたところ、増殖ならびに転移能が促進することが知られた。

【結論】 FAK ^{925}Y ならびにその下流分子である PLP2 がメラノーマの転移に関与しており、その変異や阻害により転移が抑制される可能性のあることが示された。

【参考文献】 Sonoda et al, *JBC* 2000; Kasahara et al, *ARS*, 2002; Hashimoto et al. *Cell Signal*. 2006; Takahashi et al. *BBA*, 2007; Kaneda et al. *Cancer Lett* 2008