



教授 三木 裕明 (Hiroaki MIKI)

hmiki@biken.osaka-u.ac.jp

准教授 船戸 洋佑 (Yosuke FUNATO)

yfunato@biken.osaka-u.ac.jp

助教 橋爪 脩 (Osamu HASHIZUME)

ohashizume@biken.osaka-u.ac.jp

URL: <http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/cellreg/>

がんの大半は互いに強固に接着した上皮細胞に由来しています。正常な上皮細胞に遺伝子変異が積み重なることなどで悪性化し、元の上皮層から離脱してテリトリーを駆け、さらには血管を介して他臓器へと転移して治療を困難にします。細胞の増殖や生存等に関わる多くのがん遺伝子・がん抑制遺伝子が発見されている一方で、組織構築の変化を伴う浸潤・転移など3次元構築の中での上皮細胞の形質変化の仕組みはあまりよく分かっていません。上皮組織の中に留まっていた細胞がいかにして組織を離脱するのか、またいかにして隣接する他組織に浸潤してそのテリトリーを広げてゆくのか、多くの謎が残されています。私たちの研究室では、このがん細胞が悪性化してゆくプロセスをマウスなどの実験動物や哺乳動物系の培養細胞などを用いて解析しています。

がん悪性化を引き起こすPRLの標的分子CNNM

PRLはヒト大腸がんの転移巣で高発現し、がんを悪性化させる分子として知られています。私たちはPRLの標的分子としてCNNMという膜タンパク質を見つけ、それがMg²⁺の膜輸送トランスポーターであることを明らかにしました。特に腸上皮で発現するCNNM4の遺伝子欠損マウスの解析から、CNNM4が食物からのマグネシウム吸収に働くことを見つけています。さらに腸ポリープを自然に形成するマウスでCNNM4遺伝子を欠損させることで、上皮層から筋層に浸潤した悪性のがんが多数形成されることを明らかにしました(図1)。このMg²⁺調節異常とがん悪性化の関連についてさらに解析を行っています。

上皮細胞間の相互作用を介したPRLの機能

上皮細胞でのPRLの機能を詳細に解析するため、培養系での実験に汎用

されているMDCK細胞でPRLを誘導発現したところ、正常細胞で取り囲まれた状態の時に特異的に細胞形態が大きく変化しました。また一部の細胞では底面側のマトリックスゲルに潜り込む様子も観察されています。このことはPRLを発現する細胞としない細胞の間で何らかの相互作用(コミュニケーション)が起こり、その結果として浸潤などの現象が誘発されている可能性を示唆しており、その分子機構の解析を進めています。

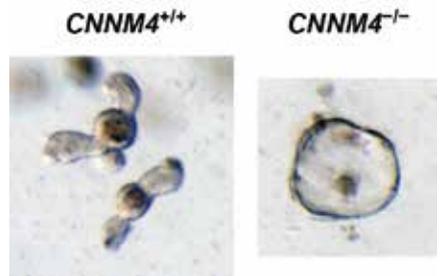


図2: 遺伝子改変マウス由来の腸オルガノイド培養。CNNM4遺伝子を欠損させると、オルガノイドの形態に異常が生じている(右写真)

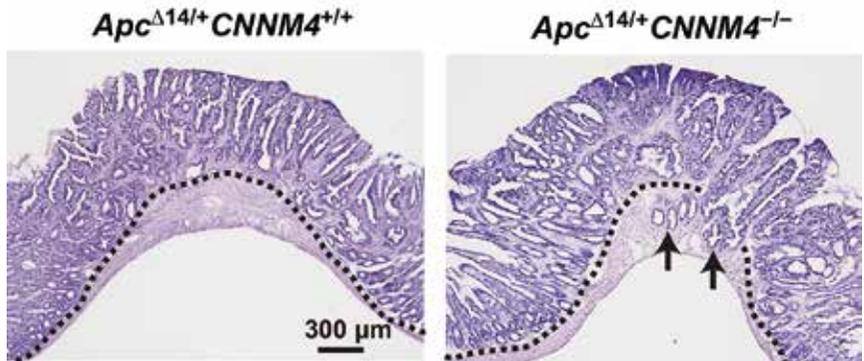


図1: 遺伝子改変マウスでの腸の組織断面像。遺伝的に腸上皮にポリープを多数形成するマウスにおいて、CNNM4遺伝子を欠損させると上皮層に留まっていたポリープの細胞が悪性化して、筋層に浸潤したがんになっている(右写真中の矢印)。

腸オルガノイド培養を利用したPRL/CNNMの機能解析

多細胞生物の生体内組織は一般にin vitroでの培養が困難ですが、腸上皮組織に関しては生体内を模した細胞外マトリックスのゲルの中で3次元培養する方法(オルガノイド培養)が最近開発されており、生体内と同様に細胞が分化して単層の組織からなる立体の構築物を作ることが知られています(図2)。このオルガノイド培養系を利用して、正常な腸上皮組織内での増殖や分化におけるPRL/CNNMの働きや、腸上皮からのがん化における役割について解析しています。

3次元構築の中で広がってゆくがんの奇妙な振る舞いを題材にして、細胞集団としての多細胞生物における個々の細胞のあり方を研究しています。

〒565-0871 大阪府吹田市山田丘3-1
大阪大学 微生物病研究所
TEL:06-6879-8293
FAX:06-6879-8295



研究室のHPはこちら