



2022 年 9 月 26 日
東京慈恵会医科大学

肝がんにおけるタンパク質の新しい分泌機構の解明

～肝がんの早期発見や新規治療法への応用に期待～

東京慈恵会医科大学・生化学講座の本橋沙耶学部 6 年生（当時）、山田幸司講師と吉田清嗣教授および同内科学講座・消化器・肝臓内科の及川恒一講師との共同研究により、肝がん細胞において一部の細胞質タンパク質が細胞内小器官である小胞体を起点として細胞外に放出される新規分泌機構を見つけました。本成果は肝がんの病態機構の理解につながることから今後、診断や治療法への応用が期待されます。

本成果は、2022 年 8 月 31 日（米国時間）に科学誌『*Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*』オンライン版に掲載されました。

① ポイント

- ・ 細胞内小器官である小胞体が、通常の分泌タンパク質以外に、細胞質タンパク質の分泌拠点にもなっていることを発見しました。
- ・ 細胞質タンパク質が分泌されるための必須因子として小胞体膜タンパク質 E-Syt1 の同定に成功しました。
- ・ 肝がんを対象に、抗体の細胞内送達技術を用いて細胞質タンパク質と E-Syt1 間相互作用を阻害する模擬的な治療実験を行ったところ、明らかな抗腫瘍効果が見られたことから、新しい治療法開発への応用が期待されます。

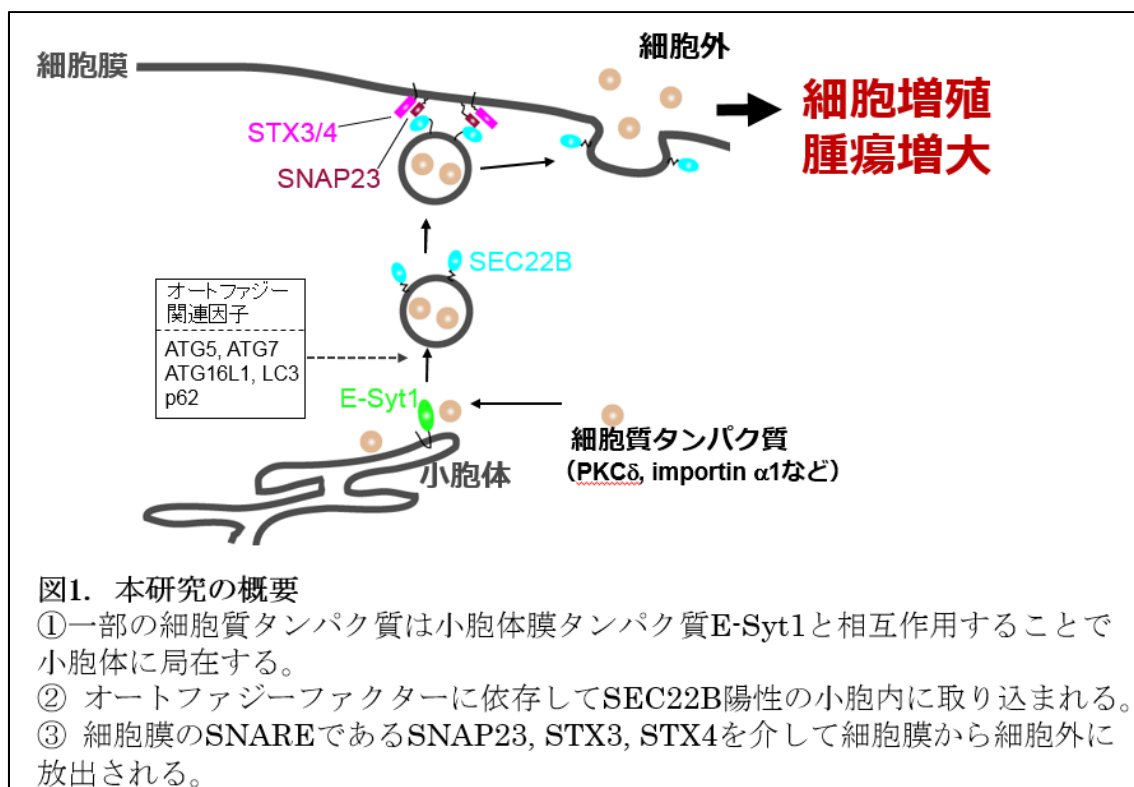
② 研究の背景

通常、分泌されるタンパク質はシグナルペプチド※¹ と呼ばれるアミノ酸配列を持つ特徴がありますが、近年、シグナルペプチドを持たない細胞内タンパク質の分泌現象が報告され始めています。本研究チームは、肝がん細胞において、本来は細胞内でのみ局在すると考えられてきた核輸送因子 importin α 1 やリン酸化酵素 PKC δ などの細胞質タンパク質※² が細胞外に分泌する現象を見出しました（[核輸送因子インポーターイン \$\alpha\$ 1 の新たな機能の発見（注 1）、肝がん細胞から特異的に異常分泌されるタンパク質「PKC \$\delta\$ （デルタ）」を発見（注 2）](#)）。なかでも PKC δ の細胞外分泌は肝がんでの特

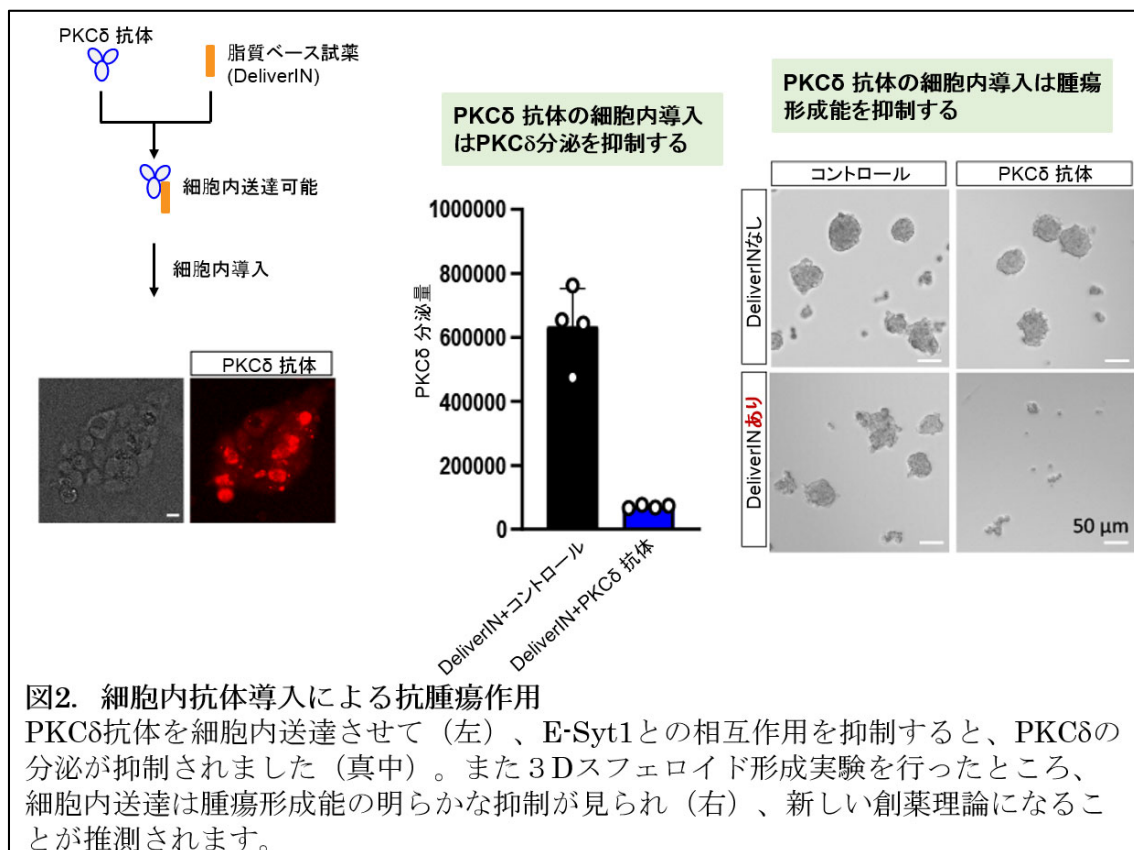
異性が高いだけでなく、腫瘍増殖に関わることも突き止めており、「細胞質タンパク質の分泌」が肝がんにおいて極めて重要な現象であることが明らかとなりました。しかし、その分泌機構についてはいまだ解明されていない点が多く、特にがんにおける報告は今回初めてとなります。

③ 研究の成果と意義

本研究では、分泌される細胞質タンパク質の細胞内での動態に着目し、網羅的なプロテオミクス解析^{※3}を行いました。その結果、分泌される importin α 1 や PKC δ が小胞体膜分子である E-Syt1 と相互作用し、小胞体に局在することを新しく見つけました。さらに、本分泌にオートファジー^{※4}に関与する因子が関わっていることや、膜に包まれた小胞輸送^{※5}を介して最終的に細胞外に分泌されることも突き止めました（図1）。



さらに抗体※6を脂質ベースの試薬を用いて細胞内送達され、PKC δ とE-Syt1間相互作用を阻害したところ、肝がん細胞の増殖や腫瘍形成能が明らかに抑制されました（図2）。



肝がんは慢性肝炎や肝硬変などを経て発がんすることが分かっていますが、肝発がんや腫瘍化の分子メカニズムは未だに解明されていません。本研究チームは、すでにこの「細胞質タンパク質の分泌」が腫瘍形成に関与することを示す知見を得ていることから、本研究で見つかった機構が肝がんの本態解明や新規治療法の開拓に大きく貢献するものと考えております。

またこれまで小胞体は、シグナルペプチドを持つタンパク質の分泌にのみ関わると考えられてきましたが、本研究により、肝がん細胞では、細胞質タンパク質の分泌にも関わることが新たに分かりました。細胞外のタンパク質は、バイオマーカーやバイオ医薬品の標的になりやすいことから、今後、創薬分野への波及効果が大きいと期待されます。

論文

タイトル

Extended-synaptotagmin 1 engages in unconventional protein secretion mediated via SEC22B⁺ vesicle pathway in liver cancer

著者

Kohji Yamada^{†,*}, Saya Motohashi[†], Tsunekazu Oikawa, Naoko Tago, Rei Koizumi, Masaya Ono, Toshiaki Tachibana, Ayano Yoshida, Saishu Yoshida, Masayuki Shimoda, Masahiro Oka, Yoshihiro Yoneda, Kiyotsugu Yoshida^{*}

[†];共筆頭著者 ^{*};責任著者

DOI: 10.1073/pnas.2202730119

④ 特記事項

本研究は日本学術振興会 科学研究費補助金（JP18K15253、JP18K19484、JP20H03519、JP20K07621、JP22K08063）や、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）革新的がん医療実用化研究事業「早期肝がんに対する PKC δ を用いた新規高感度診断法の開発」（研究開発代表者：山田幸司）、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム慶應拠点シーズ A「核移行タンパク質の細胞外分泌を標的とした新規診断法の開発」（研究開発代表者：山田幸司）、AMED 橋渡し研究戦略的推進プログラム慶應拠点シーズ A「抗 PKC δ 抗体を用いた新規肝がん治療法の開発」（研究開発代表者：山田幸司）などの支援を受けて行われました。

注1) 国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所 プレスリリース「核輸送因子インポーティン α 1の新たな機能の発見」

注2) 東京慈恵会医科大学 プレスリリース 「肝がん細胞から特異的に異常分泌されるタンパク質「PKC δ (デルタ)」を発見」

【本研究内容についてのお問い合わせ先】

東京慈恵会医科大学 生化学講座

講師 山田幸司 電話 03-3433-1111 (代)

メール kyamada@jikei.ac.jp

【報道機関からのお問い合わせ窓口】

学校法人慈恵大学 経営企画部 広報課 電話 03-5400-1280

メール koho@jikei.ac.jp

⑤ 用語解説

※1 シグナルペプチド

特定のアミノ酸配列のことで、分泌タンパク質は自身が有するシグナルペプチドに依存して、小胞体やゴルジ体を通して分泌される（この分泌様式は“古典的な分泌経路”などと呼ばれている）。これに対して、シグナルペプチドを有さないタンパク質の細胞外分泌様式が知られており、総称して“型破り分泌”と呼ばれることもある。

※2 細胞質タンパク質

細胞は細胞を形取る細胞膜を境にして細胞内と細胞外で分けられるが、細胞内成分のうち可用性の構成成分のことをいう。

※3 プロテオミクス解析

タンパク質を高感度に分離して同定する技術のことで、試料中のタンパク質全体に対して系統的・包括的に捉えることができる。

※3 オートファジー

細胞質分子や細胞内小器官を取り囲み分解する機構のことで、自食作用ともいう。ATG5 や ATG7、LC3B などの重要な因子がすでに同定されている。

※5 小胞輸送

細胞内の物質輸送の手段の一つで、リン脂質二重膜に覆われ、内包されて移動し、標的となる細胞内小器官や細胞膜の膜成分と融合する。

※6 抗体

標的となるタンパク質の特定の部分のみを認識するタンパク質のこと。