

# がん転移・浸潤に対するアクチン結合タンパク質 アクチニン-4の生物学的機能

本田一文, 山田哲司

がん臨床において転移巣形成は重要な予後因子のひとつである。分子レベルでの転移機構の解明が望まれている。転移には細胞の運動性が深く関わっており、運動性を制御するもののひとつにアクチン細胞骨格のダイナミックな変化が重要な役割を果たす。アクチン線維を束状化するアクチニン-4が単離され、本分子の発現が細胞突起形成に関わり運動性を向上させることが解ってきた。臨床病理学的には、アクチニン-4タンパク質の発現の上昇が浸潤性乳がんの予後を規定するだけでなく、大腸がんのリンパ節転移にも相関する。肺小細胞がんからはがん精巣抗原としてスプライスバリエントが単離され、診断マーカーとしての可能性も考えられる。また最近では、エンドサイトーシスに必要な環状ラフリングの形成にアクチニン-4が関係することが明らかになってきた。本総説では、がん転移・浸潤に対するアクチニン-4の生物学的役割について述べる。

## 1. はじめに

悪性腫瘍の臨床では、外科的に原発巣を除去できたにもかかわらず後発遠隔転移をきたし、転移巣を制御できないために不幸な転帰をたどることがある。もし腫瘍の転移を制御することができるならば、治癒率の向上に大きく寄与するはずである。腫瘍の転移には、局所からの浸潤、血管やリンパ管内への侵入と循環、血管やリンパ管内よりの逸脱、遠隔組織内への侵入と成長という過程に分類されるが、中でも最初のステップは局所から間質内への浸潤である<sup>1,2)</sup>。この過程では、細胞間接着の減弱、マトリックスメタロプロテアーゼなどの活性化、細胞の運動能の抗進などが重要であると考えられている。細胞運動能の向上に寄与するものとして、細胞骨格であるアクチン束状化のダイナ

ミックな変化が重要な因子のひとつであると認識されており、これら変化に寄与する分子群の同定は様々な研究室から積極的に研究され報告されている<sup>3,4)</sup>。著者らは、1998年に細胞の転移・浸潤のメカニズムの解明を目的に新規アクチン束状化タンパク質アクチニン-4 (actinin-4) のクローニングを行い、アクチニン-4とがん細胞の運動性と転移に関わる細胞生物学的機能について研究を進めてきた。本総説では著者らの研究を中心に紹介しながら、アクチニン-4とがんの転移・浸潤機構との関係ならびに、最近わかってきたがん以外の疾患とアクチニン-4の関わりについて論じたいと思う。

## 2. 乳がんの予後と相関する新規非筋肉型アクチニン、 アクチニン-4のクローニング<sup>5)</sup>

著者らは、悪性腫瘍の浸潤・転移のメカニズムの解明を目的に肺大細胞がん細胞株であるLu-65を抗原としてBALB-cマウスに免疫し、浸潤性乳がんに関与するNCC-Lu-632というモノクローナル抗体を作製した。本モノクローナル抗体を用いて免疫染色を行うと、正常乳腺組織では筋上皮と乳腺上皮の境界に反応し、がん化した部分では腫瘍と間質の境界部に点状に強く濃染することが確認された。さらに、本抗体が認識する抗原分子の同定を目的

国立がんセンター研究所化学療法部・腫瘍プロテオミクスプロジェクト (〒104-0045 東京都中央区築地5-1-1)  
The biological role of actinin-4 for cancer invasion and metastasis  
Kazufumi Honda and Tesshi Yamada (Chemotherapy Division and Cancer Proteomics Project, National Cancer Center Research Institute, 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan)

にヒト正常表皮細胞株から作製した  $\lambda$ gt 11 エクスペーションライブラリーを用いてイムノスクリーニングを試みたところ  $\alpha$ -アクチニンとしては4番目で非筋肉型としてアクチニン-1に続く新規アイソフォームであることが判明したため、アクチニン-4と命名した<sup>5)</sup>。アクチニン-4は、アクチニン-1と構造が非常に類似しており、アミノ酸で86%の相同性を有していた。

$\alpha$ -アクチニンは、N末端から球状のアクチン結合ドメインと二量体を形成するためのロッドドメイン、C末端にはカルシウムが結合するモチーフ (EFハンドドメイン) を有している (図1-1A)。 $\alpha$ -アクチニンは中央部にあるロッドドメインを使って二量体を形成し、ダンベル状になり、両端のアクチン結合ドメインを使ってアクチンを架橋し束状にする<sup>6)</sup>。哺乳類の $\alpha$ -アクチニンは4種類が同定されていて<sup>5-8)</sup>、アクチニン-1、-4が非筋肉型で、-2と-3が筋肉型である。 $\alpha$ -アクチニンには多くの結合分子が報告されて

いる。非筋肉型アクチニンと結合する分子で初期のころから注目されていたものは、フォーカルアドヒージョン (focal adhesion) に存在する  $\beta$ 1-3 インテグリン (integrin) やビンクリン (vinculin) などである<sup>9,10)</sup>。フォーカルアドヒージョンにはストレスファイバーとよばれるアクチンフィラメントの束が接している、基質上を細胞が移動するための足場になると考えられている (図1-1B)。 $\alpha$ -アクチニンはフォーカルアドヒージョンにストレスファイバーをリンクするために重要な役割を担っていると考えられていた。しかしながら、われわれが作製したアクチニン-4を特異的に認識するモノクローナル抗体 NCC-Lu-632 を用いて細胞を蛍光免疫染色すると、アクチニン-4はフォーカルアドヒージョンではなく、むしろ細胞運動が亢進していると考えられる細胞突起に濃縮していることが観察された。ヒト扁平上皮がん細胞株である A-431 をコンフルエントに培養し、人工的にスクラッチを行う wound healing assay を用いてアクチニン-4の局在を検討しても、細胞運動の先端部であるスクラッチ部の細胞にアクチニン-4が濃縮することが確認できた (図1-2)。臨床病期 I, II 期の浸潤性乳管がん 61 症例を用いて病理組織学的にアクチニン-4の局在を検討したところ、アクチニン-4が細胞膜または細胞質に濃縮している症例は核に染まる症例にくらべて統計学的な有意差を持って予後が不良であった (図1-3)<sup>5)</sup>。浸潤性乳管がんの免疫染色の結果からアクチニン-4タンパク質の発現と局在は乳がん患者の予後予測マーカーになりえる可能性が示唆され、フォーカルアドヒージョンにアクチンストレスファイバーをリンクするだけの機能ではなくがん浸潤に対して何らかの積極的な貢献をしている可能性が示唆された。

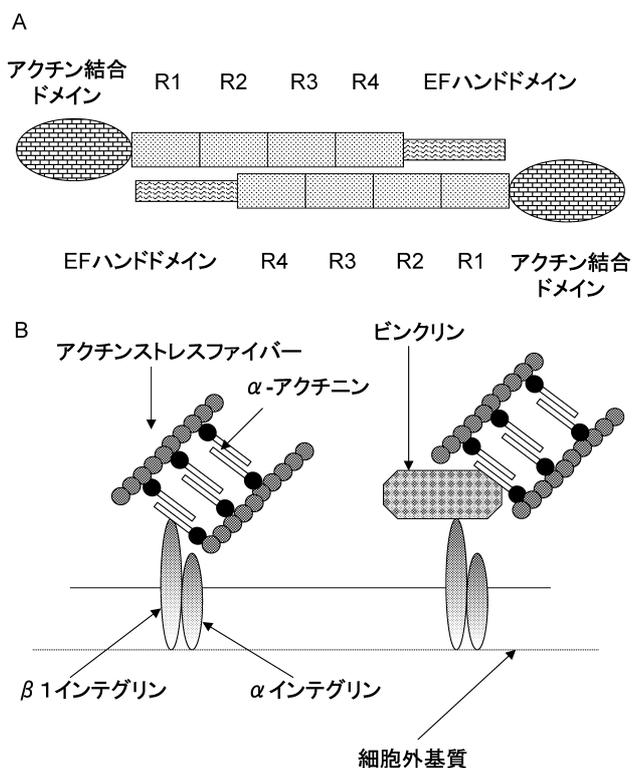


図1-1

A: アクチニン-4の分子構造

N末端にアクチン結合ドメインを持ち、中央に4個のスペクトリン様繰り返し配列を持つ (ロッドドメイン: R1-4)。C末端にはEFハンドドメインを持つ。中央部でダンベル状に二量体を形成し両端のアクチン結合ドメインで、アクチンフィラメントを束状化する<sup>6)</sup>。

B: フォーカルアドヒージョンの構造

インテグリンによって細胞外基質と細胞の足場を形成する。インテグリン  $\beta$ 鎖の裏打ちに $\alpha$ -アクチニンやビンクリンなどが結合し、 $\alpha$ -アクチニンによって束状化されたアクチンフィラメントをフォーカルアドヒージョンに接合する。

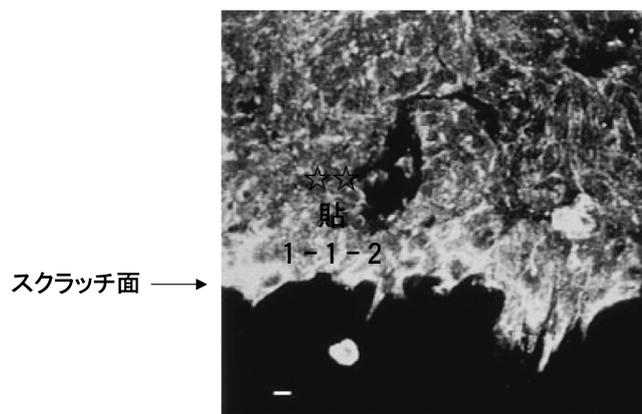


図1-2 細胞運動能亢進部におけるアクチニン-4タンパク質の濃縮

A-431細胞をコンフルエントに培養し、人工的に細胞のモノレイヤーをスクラッチし、細胞運動面を付与した (wound healing assay)。この状態でマウスモノクローナル抗体 NCC-Lu-632 で免疫蛍光染色を行ったところアクチニン-4タンパク質は、スクラッチ面に濃縮した。矢印はスクラッチ面。(文献5を改変)

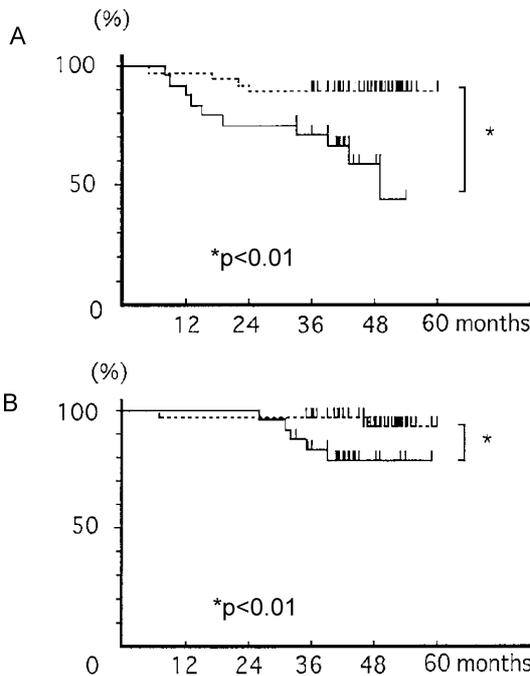


図 1-3 浸潤性乳管がんにおけるアクチニン-4 発現と予後の関係

A：無再発期間の予後曲線

B：全生存期間の予後曲線

実線は細胞膜または細胞質にアクチニン-4 が濃縮している症例。

破線はアクチニン-4 が核に染色する症例。

無再発期間や全生存期間に対する予後曲線とも細胞膜または細胞質に濃縮する症例（実線）のほうが統計学的有意差 ( $p < 0.01$ ) を持って予後が不良である。縦軸は生存率。（文献 5 を改変）

### 3. 大腸がんにおけるアクチニン-4 タンパク質の発現の亢進とリンパ節転移への関与<sup>11)</sup>

浸潤性乳管がんでアクチニン-4 タンパク質の発現の亢進が患者予後予測マーカーになりえることがわかってきたが、がんにおけるアクチニン-4 の発現とその細胞生物学的意義については不明だった。そこでさらなる検討を行った。大腸がん患者 26 例を定量的免疫組織化学染色法にて検討したところ、19 (72%) 例の患者で正常大腸粘膜に比べて腫瘍部のほうにアクチニン-4 タンパク質の発現の亢進が観察された (図 2-1)。ドキシサイクリン誘導系プロモーターを用いてアクチニン-4 を厳密な条件下で過剰発現できる大腸がん細胞株 DLD-1 Tet-off ACTN4 を作製し、その生物学的意義の検討を行った (図 2-2)。DLD-1 Tet-off ACTN4 にアクチニン-4 タンパク質を過剰発現させて細胞形態を観察すると、過剰発現していない状態に比べて細胞突起が多く観察されるようになった (図 2-2)。この構造物を走査型電子顕微鏡で観察すると、細胞周辺部から発生している指状に発達した糸状突起であることが判明した (図 2-3)。過剰発現したアクチニン-4 は HA タグを付加し

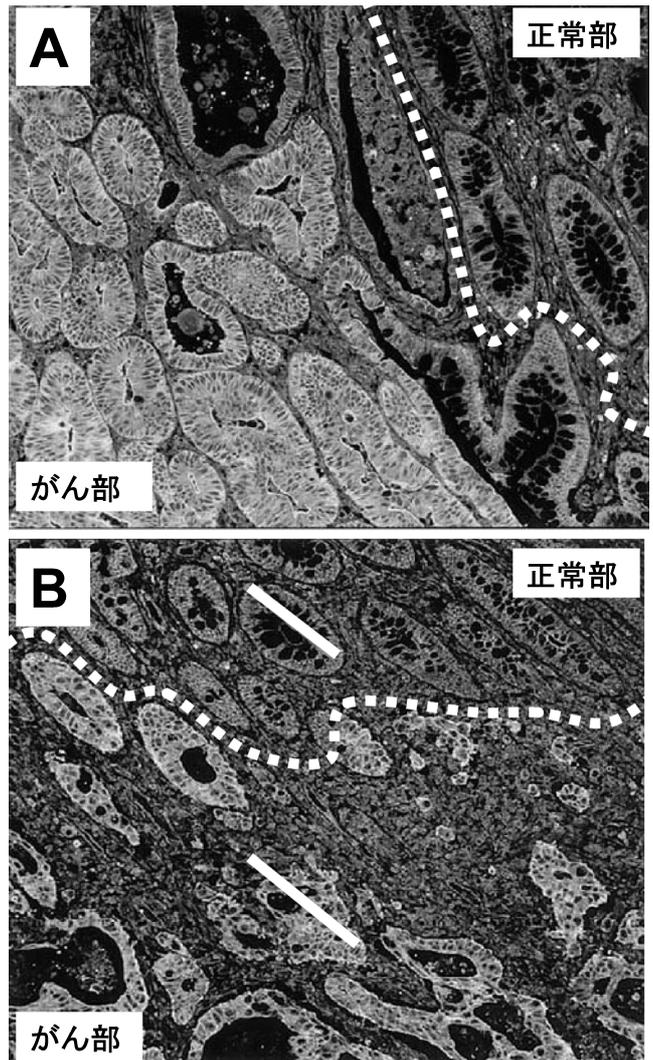


図 2-1 正常大腸粘膜と大腸がん部におけるアクチニン-4 の発現差異

A：Bともに正常大腸粘膜部とそれに連続する大腸がん部の組織。抗アクチニン-4 ウサギポリクローナル抗体を用いて同部に対して蛍光免疫染色を行った。タンパク質発現量の定量は、蛍光強度を計測しその発現比を計算した。（文献 11 を改変）

であるため、その局在を蛍光抗体法を用いて確認することができる。そこで蛍光抗体法で局在を検討したところ電子顕微鏡で確認した糸状突起に強く濃縮することが観察された (図 2-4)。この形態学的変化が細胞の運動性に関わるかどうかについて細胞走化性試験を用いて確認したところ、アクチニン-4 の過剰発現を誘導した株はそうでない株に比べて単一細胞あたりの走化性が亢進していた (図 2-5)。以上の結果よりアクチニン-4 は大腸がんで細胞突起を形成させ運動性の亢進を導く機能を持つことが推察された。そこでこの運動性の亢進が大腸がんの転移に関わるかどうかを *in vivo* での検証を行った。DLD-1 Tet-off ACTN4 を SCID マウスの盲腸部に同所性移植し転移形式を観察したところ、DLD-1 Tet-off ACTN 4 は mock に比べて所属リ

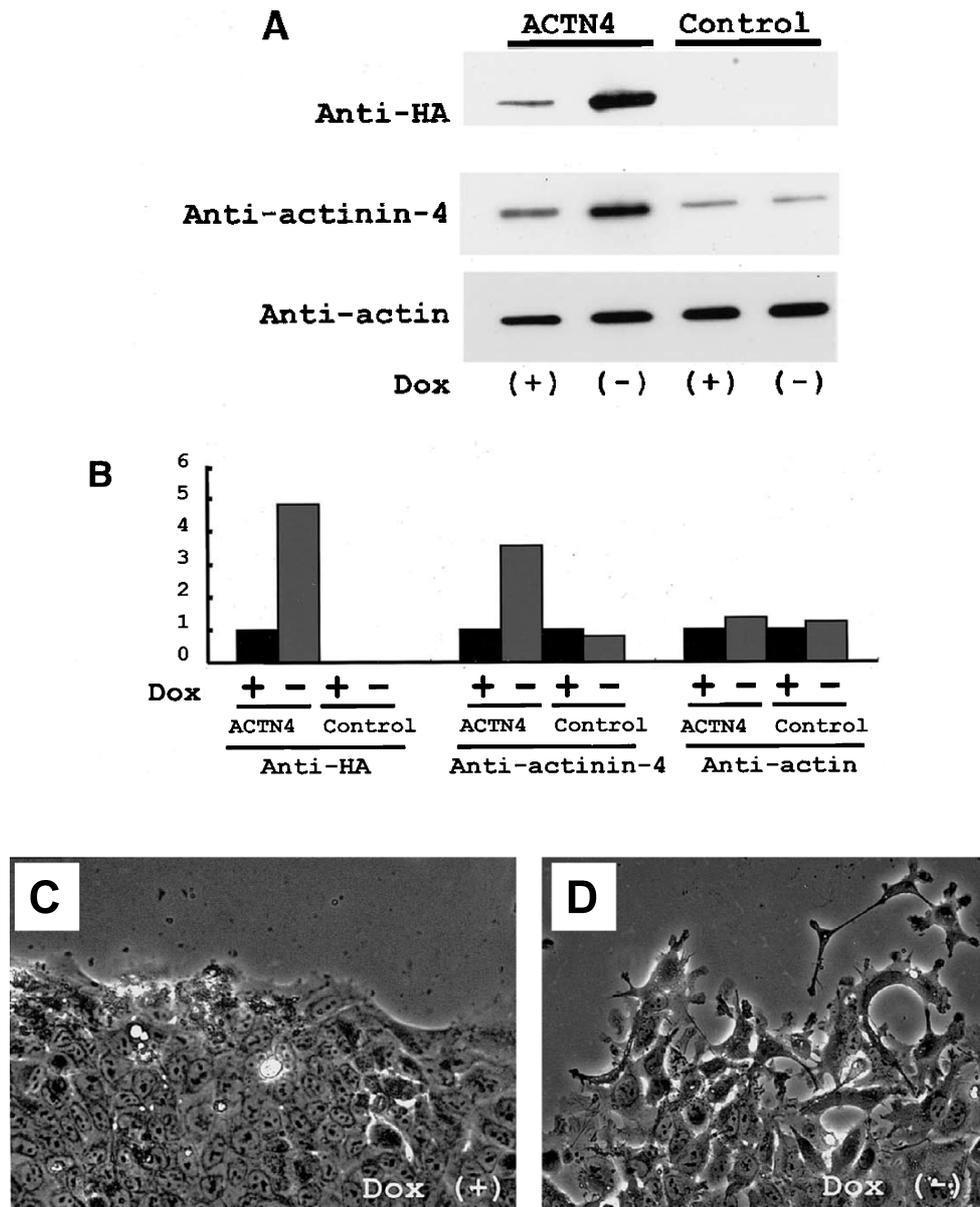


図2-2 アクチニン-4タンパク質をドキシサイクリン非存在下に誘導する大腸がん細胞株 DLD-1 Tet-off ACTN4 の樹立

A: ウェスタンブロット法によるドキシサイクリン (Dox) 非存在下におけるアクチニン-4タンパク質の誘導の確認。上段抗 HA 抗体, 中段抗アクチニン-4 抗体, 下段抗  $\beta$ -アクチン抗体。

ドキシサイクリンの非存在下のみアクチニン-4 が誘導される。

B: ウェスタンブロット法で検出されたタンパク質発現量比較。誘導時は, 非誘導時に比べて 5 倍程度タンパク質発現が増強する。

C, D: タンパク質発現非誘導時と誘導時の細胞形態の変化。wound healing assay にて比較。非誘導時の細胞形態には突起形成がみられないが(C), タンパク質誘導時にはスクラッチ面に対して細胞突起の誘導が優位に観察される(D)。 (文献 11 を改変)

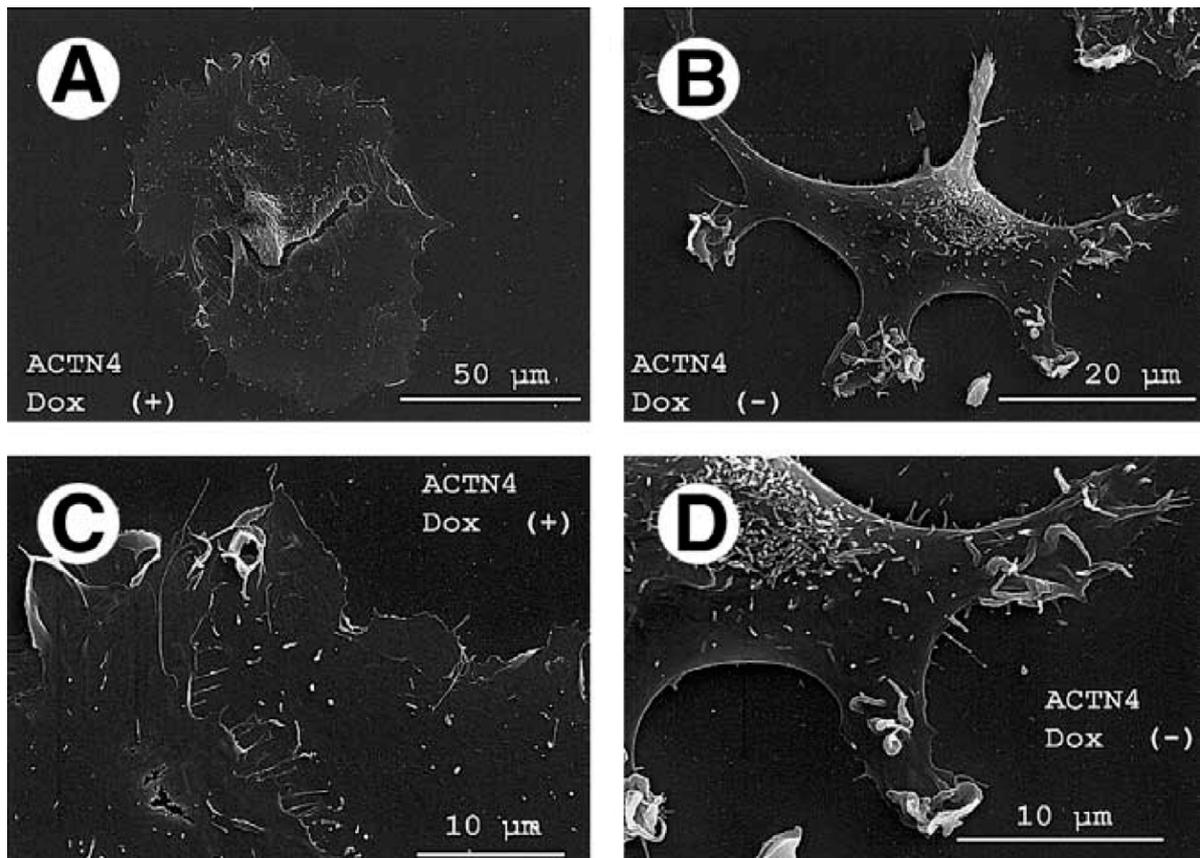


図 2-3 走査型電子顕微鏡を用いたアクチニン-4 タンパク質誘導時と非誘導時における細胞の超微形態の観察  
 A, C: アクチニン-4 タンパク質の非誘導時の細胞形態。細胞は平坦で細胞突起の形成は目立たない。  
 B, D: アクチニン-4 タンパク質の誘導時の細胞形態。辺縁部に指状をした糸状突起の形成が著明である。(文献 11  
 を改変)

ンパ節である腸間膜リンパ節への転移が優位であった<sup>11)</sup>。

#### 4. 細胞間接着に関わる E-カドヘリンと細胞浸潤におけるアクチニン-4 のかわり<sup>12)</sup>

細胞間接着に重要な分子である E-カドヘリン (E-cadherin) の不活化は細胞間接着の消失をもたらし、腫瘍細胞は間質にばらばらと浸潤していくことになる<sup>13,14)</sup>。特に大腸がんの浸潤先進部では細胞間接着が減弱し、細胞がひとつ、または数個の集団で原発巣から離脱している様子が観察できる。Ono らはこの現象をフォーカル デディファレンシエーション (FD: focal dedifferentiation) と定義し、肝転移との関係を報告した<sup>15)</sup>。著者らも、以前から FD 部では E-カドヘリンの減弱とアクチニン-4 の発現亢進を見出していた (図 3-1)<sup>11)</sup>。E-カドヘリンの消失には様々な分子機構が報告されているが、E-カドヘリン消失後に裏打ちタンパク質  $\beta$ -カテニン ( $\beta$ -catenin) が FD 部に濃縮するという報告がある<sup>16)</sup>。であるならば、カドヘリン-カテニン複合体が破綻したのち、 $\beta$ -カテニンに対するタンパク質複合体がその構成を変化させ積極的に細胞運動に関わる

という考え方も成立する。そこで、そのタンパク質複合体の構成の変化を E-カドヘリンタンパク質を発現していない大腸がん細胞株 SW 480 を使って網羅的に解析することでさらなる転移機構の解明を試みた。すると、このタンパク質複合体の中にアクチニン-4 がふくまれることが見出されてきた。SW480 細胞では両者が細胞膜の泡状突起部に局在し複合体をなしていると考えられる (図 3-2)。さらに大腸がん組織を用いて  $\beta$ -カテニンとアクチニン-4 の局在を検討してみると、FD 部でその共局在が認められた (図 3-3)。さらにこの複合体は E-カドヘリンを遺伝子導入することにより親和性の低下が認められた<sup>12)</sup>。

すなわち細胞間接着と細胞突起形成の間ではアクチニン-4、 $\beta$ -カテニン、E-カドヘリンタンパク質複合体のバランスが重要な役割を担うのではないかとことを示唆する所見である。

#### 5. 肺小細胞がんにおける特異的アクチニン-4 選択的スプライスバリエントの同定<sup>17)</sup>

アクチニン-4 は、細胞膜上の突起部に濃縮するだけで

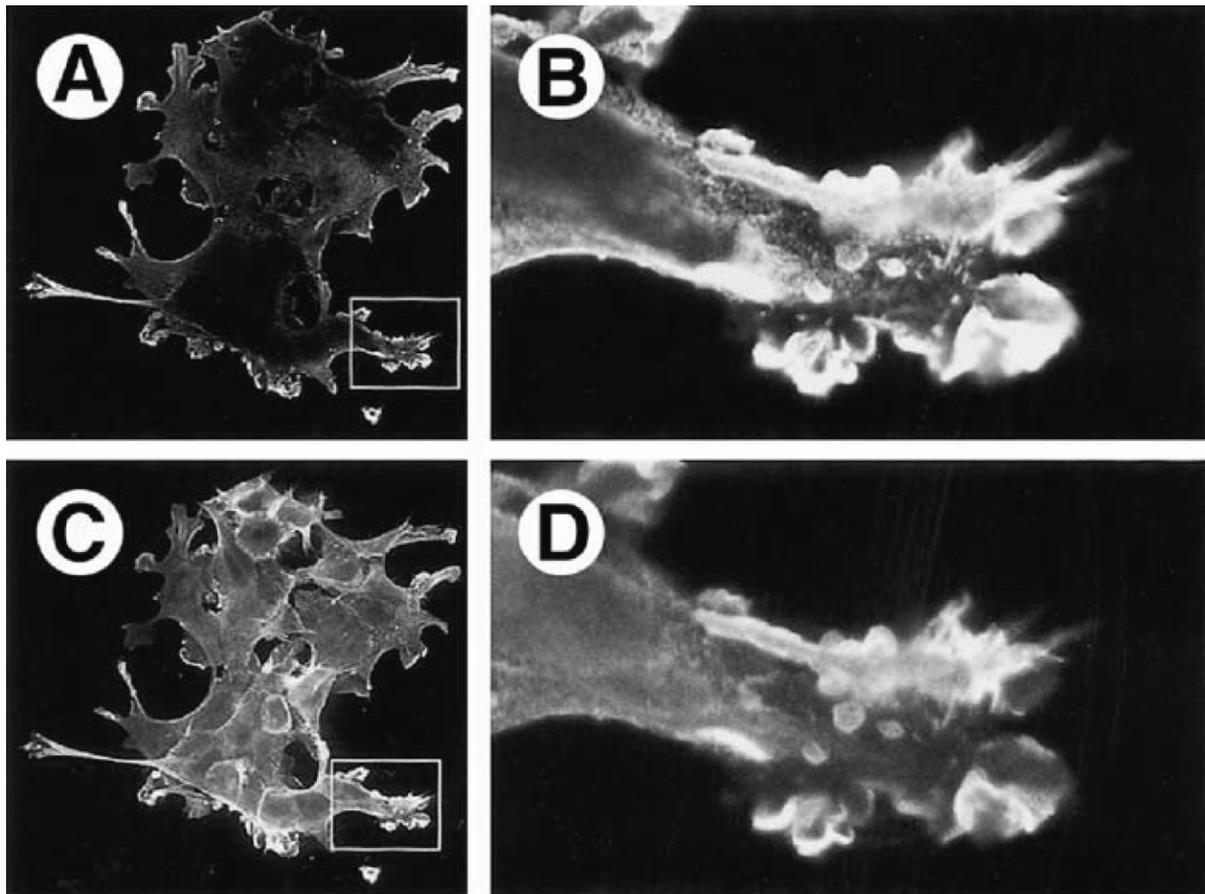


図2-4 アクチニン-4タンパク質誘導時の、DLD-1 Tet-off ACTN4細胞におけるアクチニン-4タンパク質の局在

誘導されたアクチニン-4タンパク質は細胞塊辺縁に発達した細胞突起部に濃縮することが確認できる。上段：アクチニン-4，下段：アクチン。（文献11を改変）

なく条件によっては核内に局在することが観察されていた<sup>5)</sup>。特に肺小細胞がんでは、核内に強く濃縮することが観察されていた。肺小細胞がんは足場非依存性の増殖を行い<sup>18)</sup>、病理組織学的には核細胞質比が小さく<sup>19)</sup>、臨床的には物理的強度が脆弱であることが知られている<sup>19)</sup>。事実、肺小細胞がんをファロイジンで蛍光染色してもあまりきれいにアクチンファイバーの局在を示すことができない。そこで著者らはアクチニン-4の機能異常がアクチン細胞骨格に異常を与え、先に述べた肺小細胞がんの生物学的性質を規定しているのではないかと仮定し、肺小細胞がん株のアクチニン-4遺伝子変異を調べた。すると、アクチニン-4の遺伝子変異は確認できなかったが、予想していない新規のスプライスバリエントが確認できた(図4-1)。このスプライスバリエントは、後述する家族性糸球体巣状硬化症の家系に遺伝子変異がみられるエクソン8をスキップし<sup>20)</sup>、いままでに知られていない新規エクソンを挿入するタイプの選択的スプライスバリエントであった(図4-2)。このスプライスバリエントは肺小細胞がんに特異的に発現しており、正常組織からは精巣にしか発現が確認できない

ことからがん精巣抗原である可能性が示唆される(図4-1)<sup>17)</sup>。喀痰細胞診等での診断マーカーとしての応用が期待される。

## 6. その他臓器に対するアクチニン-4発現と悪性化との関連

その他臓器に対するアクチニン-4と悪性化との関連を著述した代表的な論文を表1に示す。現在まで多様な腫瘍でのアクチニン-4発現と悪性化との関連が報告されている<sup>5,11,12,17,21~27)</sup>。最近著者らの研究グループでは膵がんにおけるアクチニン-4タンパク質発現と予後との相関を172例の臨床材料を用いて検討している。膵がんは転移性の高い腫瘍で、5年生存率も固形がんのなかでは最も予後不良ながんのひとつである。膵がんの予後不良症例に統計学的な有意差を持ってアクチニン-4タンパク質増加を認めており(Kikuchi et al 論文投稿準備中)、これら発現増加の原因と悪性化機構をより詳細につめることにより膵がん細胞の浸潤・転移機構の解明を進めたいと考えている。

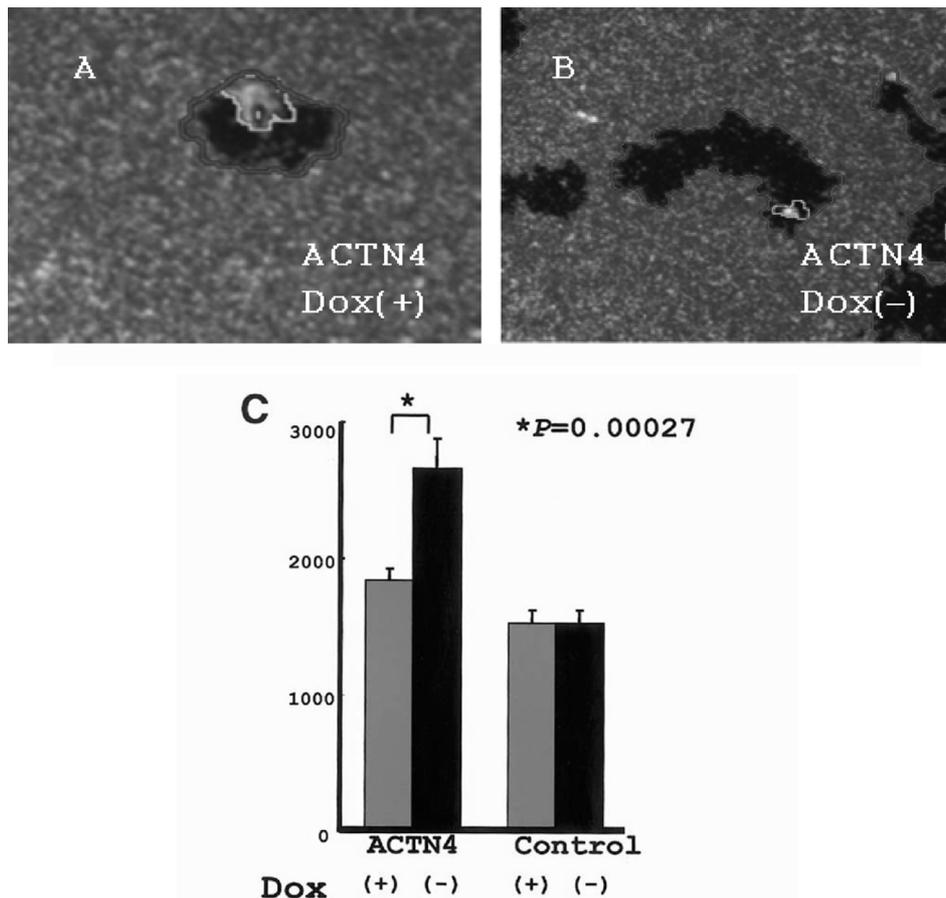


図 2-5 アクチニン-4 タンパク質非誘導時と誘導時の細胞運動能の変化

一定時間における単位細胞あたりの運動能を、培養皿に薄く撒いた蛍光ビーズが貪食され除かれた面積を測定することにより評価した。DLD-1 Tet-off ACTN4 のアクチニン-4 非誘導時と誘導時の運動能と、同一条件における mock 細胞の運動能 (C)。アクチニン-4 タンパク質を誘導したときの方が、非誘導時に比べて統計学的な有意差をもって運動能の亢進が認められる。A, B の写真は測定に使用した代表的な写真。(文献 11 を改変)

## 7. エンドサイトーシスとアクチニン-4

エンドサイトーシス (endocytosis) は細胞外のを細胞内に取り込む過程のひとつである。細胞外物質であるリガンドが細胞表面にあるレセプターに結合することによって開始される。昨今、悪性腫瘍治療の分子標的に受容体型チロシンキナーゼ (receptor tyrosine kinase) が選択され、それに対する阻害剤が臨床現場で使用されている。受容体型チロシンキナーゼもエンドサイトーシスにより膜表面から吸収 (internalization) されることから、がん研究者の間でもエンドサイトーシスは注目を集めている<sup>28,29)</sup>。Araki らは、このエンドサイトーシスのうちのひとつであるマクロピノサイトーシス (macropinocytosis) に必要な細胞表面の環状ラフリング部 (dorsal surface ruffles, circular ruffles) にアクチニン-4 が濃縮することを見出した<sup>30)</sup>。その後、他のグループから受容体型チロシンキナーゼによって活性化され、エンドサイトーシスに重要な役割を持つ低分子 G

タンパク質 (small G protein) である Rab5 が、その GAP (GTPase-activating protein) でありエフェクターでもある RN-tre と共調し環状ラフリングを形成することが見出された。この RN-tre は Rab5, アクチニン-4, F-アクチンの 3 種類の分子と同時に結合できることから、Rab5 のシグナル伝達に対する主要分子成分にアクチニン-4 が含まれることが判明した<sup>31)</sup>。アクチニン-4 は、他の研究からも後期エンドソームに対して BERP と結合し、トランスフェリンレセプターのリサイクリングに関与すると報告されている<sup>32)</sup>。さらに最近著者らも、前立腺細胞株を使ってアクチニン-4 に結合するタンパク質を免疫沈降法を用いて網羅的に探索し、クラスリンを始めとしたエンドサイトーシス関連タンパク質群との結合を明らかにした<sup>27)</sup>。

## 8. 腎疾患とアクチニン-4 遺伝子変異

2000 年にアクチニン-4 は悪性腫瘍とはまったく異なった分野の疾患を研究しているグループから注目を浴びるこ

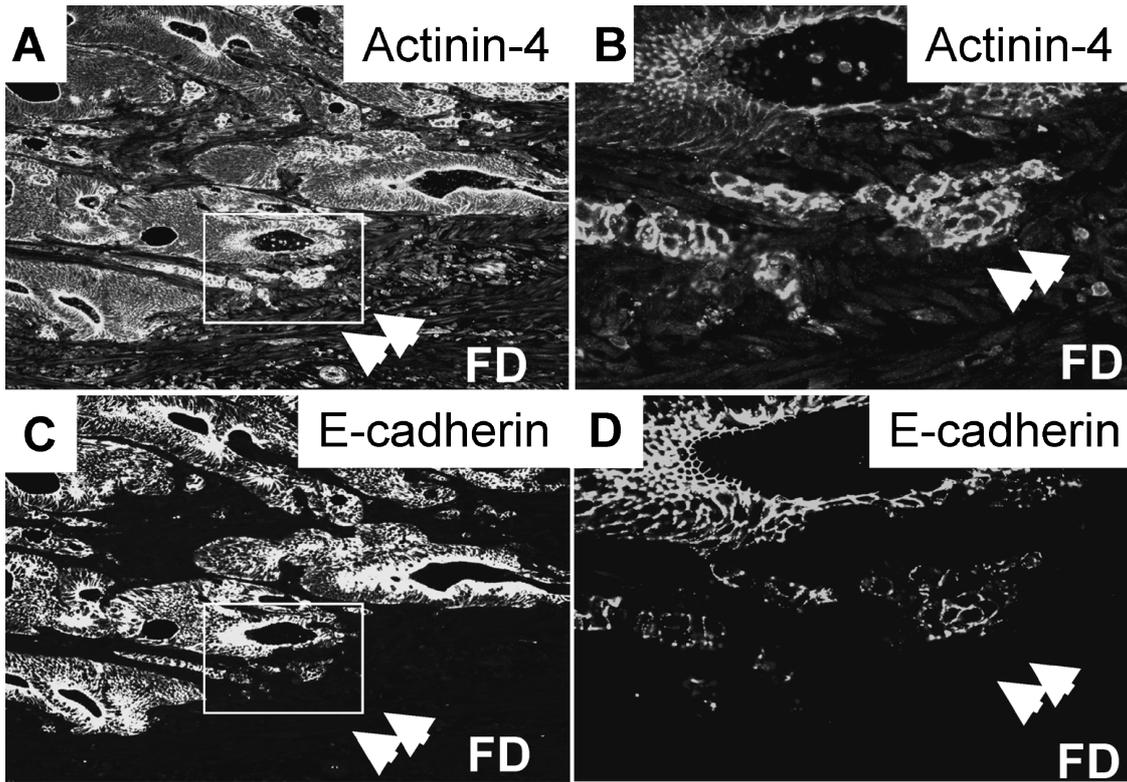
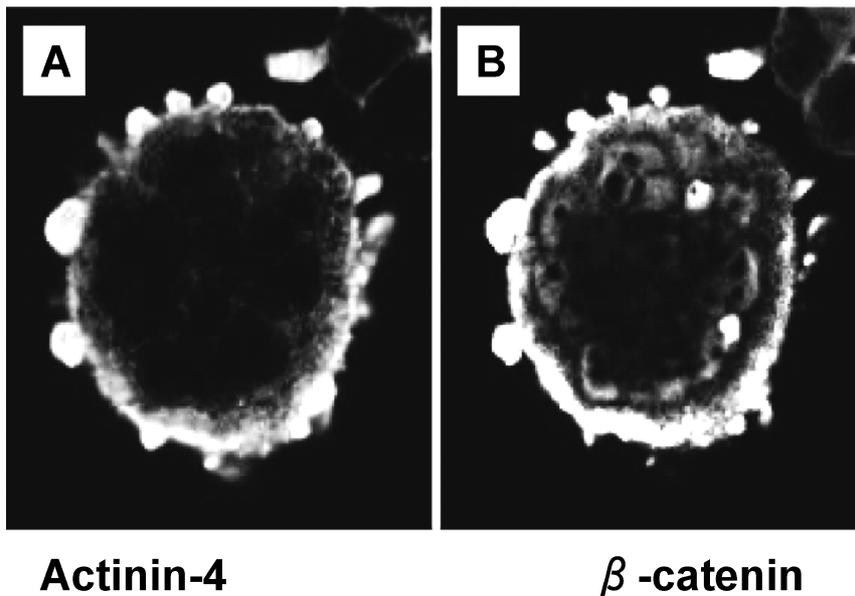


図 3-1 大腸がん切除標本における FD 部でのアクチニン-4 タンパク質の発現亢進と E-カドヘリンタンパク質発現の減弱

大腸がん切除標本を抗アクチニン-4 ウサギポリクローナル抗体と抗 E-カドヘリンマウスモノクローナル抗体を用いて二重蛍光免疫染色を行いそれぞれのタンパク質発現を観察した。

A, C: アクチニン-4, B, D: E-カドヘリン.

矢印は FD 部. アクチニン-4 タンパク質発現は腺管形成を保ち高分化構造部を有している部分に比べて, FD 部で増強し, E-カドヘリンはその逆に高分化構造では発現がみられるが FD 部ではその減弱が認められる. (文献 12 を改変)



**Actinin-4**

**$\beta$ -catenin**

図 3-2 E-カドヘリンを発現していない大腸がん細胞株 SW 480 におけるアクチニン-4 と  $\beta$ -カテニンタンパク質の局在

アクチニン-4(A)と  $\beta$ -カテニン(B)タンパク質の蛍光免疫二重染色を行った. 細胞辺縁の泡状の突起に両タンパク質ともに濃縮することが観察される. (文献 12 を改変)

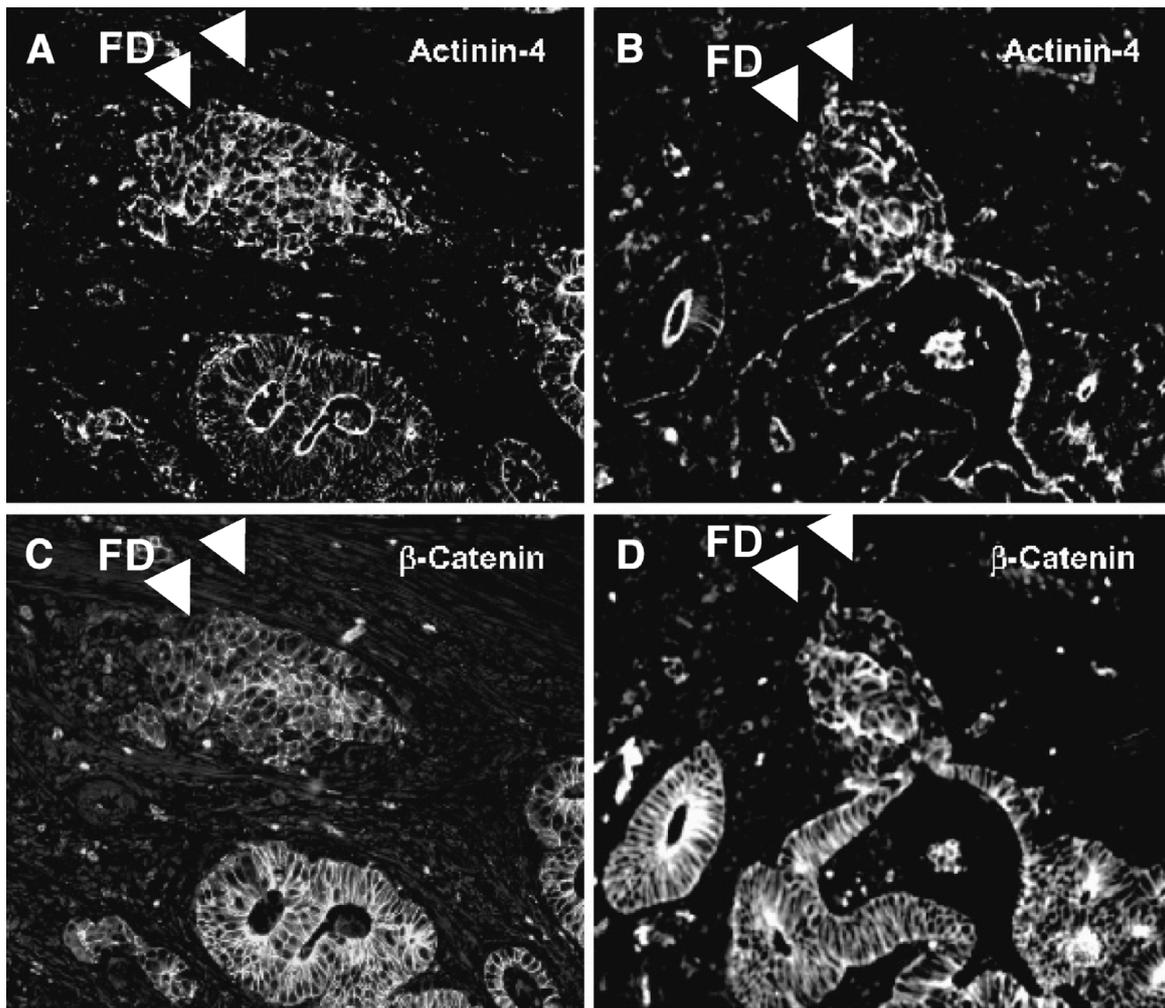


図3-3 大腸がん切除標本におけるアクチニン-4とβ-カテニンタンパク質の共局在  
A, Bはアクチニン-4, C, Dはβ-カテニンによる蛍光免疫染色像. FD部においてアクチニン-4とβ-カテニンタンパク質の共局在が観察できる. (文献12を改変)

とになる論文が発表された。それは、ハーバード大学のグループが常染色体優性の遺伝形式をとる家族性糸球体巣状硬化症 (familial focal segmental glomerulosclerosis) の解析から、第19染色体のq13に責任遺伝子座があることを示し、このような家系にアクチニン-4のエキソン8にアミノ酸置換型の遺伝子変異がみられるということを報告したことに端を発する<sup>20)</sup>。この報告によると、アクチニン-4タンパク質は尿ろ過に重要な役割を持つ糸球体上皮の足状突起部に局在することが確認された。そもそも糸球体巣状硬化症は糸球体上皮の足状突起 (foot process) が融合することにより発症すると考えられていたことから、糸球体巣状硬化症はアクチニン-4の遺伝子変異が足状突起形成を阻害することにより発症すると考えても矛盾はない。事実、その後の研究により、アクチニン-4のノックアウトマウスは、出生後に持続性タンパク尿症状を呈することが確認され、電子顕微鏡的にも足状突起の癒合や剥離が観察され

ている<sup>33)</sup>。さらに最近では全身性エリテマトーデス (SLE: systemic lupus erythematosus) に出現する抗核抗体にアクチニン-4が交差反応することが指摘され、SLE腎症とアクチニン-4の関係が注目され始めている<sup>34,35)</sup>。

## 9. ま と め

以上述べてきたようにアクチニン-4の発現の亢進は、アクチンを束状化し、細胞突起形成を促し、細胞の運動性を亢進させ、転移巣形成を促進させるようである。次の興味はアクチニン-4タンパク質が細胞内に蓄積するための機構である。この機構を明らかにすることができれば、1) がん細胞が、正常細胞が持っていた機構の一部を使って悪性化形質を獲得していったのか、2) それともこの機構が破綻もしくは過剰反応できる機構を獲得することによって積極的に悪性化形質に導かれたか、いずれかがはっきりしてくる。もし、2) によってがん細胞自身がアクチニン-4

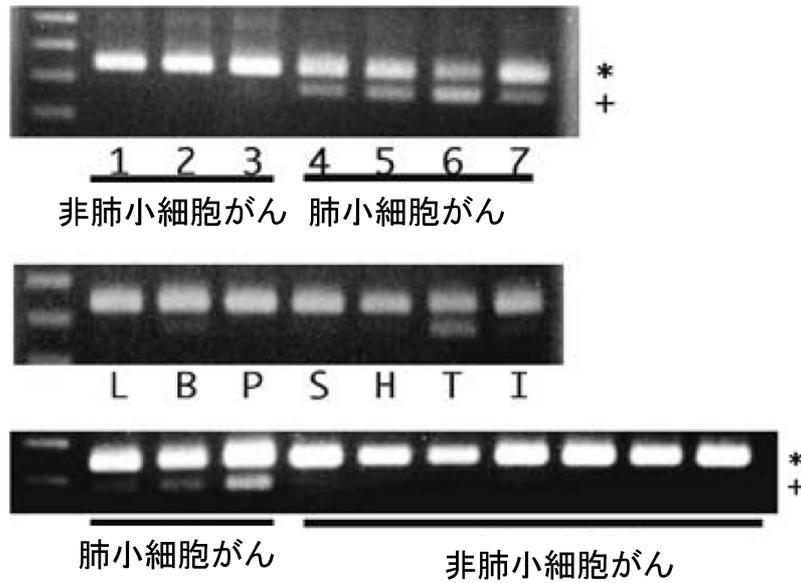
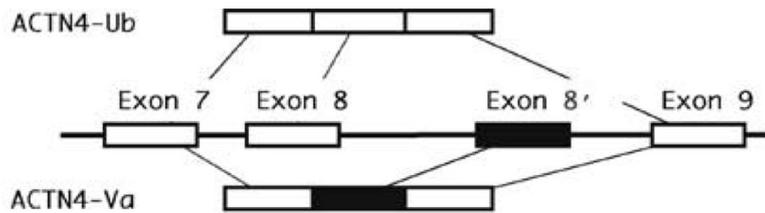


図4-1 肺小細胞がんにおける新規アクチニン-4 スプライスバリエントの発現  
 +印のバンドはアクチニン-4 スプライスバリエント, \*は既知のアクチニン-4  
 の mRNA を RT-PCR で増幅し, 制限酵素 *Ban*II で酵素消化しスプライスバリエ  
 アントを検出した.  
 上段: 肺がん細胞株における新規アクチニン-4 スプライスバリエント mRNA 発  
 現状況.  
 1: Lu65, 2: PC9, 3: Lu90, 4: H65, 5: N231, 6: Lu130, 7: Lu143  
 レーン 1-3 非肺小細胞がん  
 レーン 4-7 肺小細胞がん  
 中段: ヒト正常組織トータル mRNA におけるアクチニン-4 スプライスバリエ  
 ントの発現  
 L: 肝臓, B: 脳, P: 胎盤, S: 脾臓, H: 心臓, T: 精巣, I, 小腸  
 下段: ヒト肺がん切除標本における新規アクチニン-4 スプライスバリエントの  
 発現状況. (文献 17 を改変)



**ACTN4-Ub** 245-DIVNTARPDEKAIMTYVSSFYHAFSGAQQ  
**-Va** \*\*\*G\*L\*\*\*\*\*C\*\*\*\*\*

図4-2 アクチニン-4 スプライスバリエントのエキソン構造とアミノ酸アライ  
 メント  
 スプライスバリエントは既存のアクチニン-4 のエキソン 8 (83bp) をスキップ  
 しエキソン 8 とエキソン 9 の間にあるエキソン 8' (83bp) を挿入する. アミノ  
 酸は 3 箇所変化する.  
 ACTN4-Ub: 既存アクチニン-4, ACTN4-Va: アクチニン-4 スプライスバリエ  
 ント  
 (文献 17 を改変)

表1 アクチニン-4と悪性腫瘍に関する報告

| がんの種類   | 特 徴  | 文献     |
|---------|--|--------|
| 乳 がん    | 予後不良症例の発現の亢進, ErbB2 とのタンパク質複合体形成                   | 5, 26  |
| 神 経 芽 腫 | 発現の低下  | 21     |
| 非肺小細胞がん | 予後不良症例の発現の亢進                                       | 23     |
| 肺大細胞がん  | 遺伝子変異による CTL 能の誘導                                  | 22     |
| 肺小細胞がん  | がん精巢抗原としてのスプライスバリエーションの発現                          | 17     |
| 大 腸 がん  | 発現亢進による突起形成とリンパ節転移の促進                              | 11     |
| 大 腸 がん  | FD 部における $\beta$ -カテニンとの結合                         | 12     |
| 膵 がん    | ノックダウンによる浸潤能の減少                                    | 12     |
| 食 道 がん  | 発現の亢進  | 24     |
| 前立腺がん   | アンドロゲンレセプターとの結合, クラスリンやエンドサイトーシス関連タンパク質群との結合, 発現低下 | 25, 27 |

のタンパク質異常蓄積機構を積極的に獲得することによって転移性を増しているのであれば、それをブロックすることにより転移抑制をかけられるような分子標的治療の開発が可能になるかもしれない。

抗体単離から始まったアクチニン-4の研究は細胞運動能の制御だけにとどまらずエンドサイトーシスへの関与や腎臓病発症の責任遺伝子として、われわれが考えていなかった新たな側面への展開を見せ始めている。今後の更なる研究の発展に期待したい。

#### 謝辞

本文中の研究結果の多くは国立がんセンター広橋説雄総長のご指導、ご助言のもとに行われた研究であり、また多くの臨床検体の提供と病理学のご助言をいただいた国立がんセンター研究所病理部の諸先生方ならびに実際の研究に寄与してくれた国立がんセンター研究所化学療法部職員、研究技術員、ならびにリサーチレジデントの先生方にこの場をお借りして感謝いたします。

#### 文 献

- Fidler, I.J., Gersten, D.M., & Hart, I.R. (1978) *Adv. Cancer Res.*, **28**, 149-250.
- Chambers, A.F., Groom, A.C., & MacDonald, I.C. (2002) *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 563-572.
- Lauffenburger, D.A. & Horwitz, A.F. (1996) *Cell*, **84**, 359-369.
- Friedl, P. & Wolf, K. (2003) *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 362-374.
- Honda, K., Yamada, T., Endo, R., Ino, Y., Gotoh, M., Tsuda, H., Yamada, Y., Chiba, H., & Hirohashi, S. (1998) *J. Cell Biol.*, **140**, 1383-1393.
- Otey, C.A. & Carpen, O. (2004) *Cell Motil. Cytoskeleton*, **58**, 104-111.
- Youssoufian, H., McAfee, M., & Kwiatkowski, D.J. (1990) *Am. J. Hum. Genet.*, **47**, 62-71.
- Beggs, A.H., Byers, T.J., Knoll, J.H., Boyce, F.M., Bruns, G. A., & Kunkel, L.M. (1992) *J. Biol. Chem.*, **267**, 9281-9288.
- Otey, C.A., Pavalko, F.M., & Burridge, K. (1990) *J. Cell Biol.*, **111**, 721-729.
- Pavalko, F.M. & LaRoche, S.M. (1993) *J. Immunol.*, **151**, 3795-3807.
- Honda, K., Yamada, T., Hayashida, Y., Idogawa, M., Sato, S., Hasegawa, F., Ino, Y., Ono, M., & Hirohashi, S. (2005) *Gastroenterology*, **128**, 51-62.
- Hayashida, Y., Honda, K., Idogawa, M., Ino, Y., Ono, M., Tsuchida, A., Aoki, T., Hirohashi, S., & Yamada, T. (2005) *Cancer Res.*, **65**, 8836-8845.
- Hirohashi, S. (1998) *Am. J. Pathol.*, **153**, 333-339.
- Hirohashi, S. & Kanai, Y. (2003) *Cancer Sci.*, **94**, 575-581.
- Ono, M., Sakamoto, M., Ino, Y., Moriya, Y., Sugihara, K., Muto, T., & Hirohashi, S. (1996) *Cancer*, **78**, 1179-1186.
- Ougolkov, A.V., Yamashita, K., Mai, M., & Minamoto, T. (2002) *Gastroenterology*, **122**, 60-71.
- Honda, K., Yamada, T., Seike, M., Hayashida, Y., Idogawa, M., Kondo, T., Ino, Y., & Hirohashi, S. (2004) *Oncogene*, **23**, 5257-5262.
- Carney, D.N., Gazdar, A.F., Nau, M., & Minna, J.D. (1985) *Semin. Oncol.*, **12**, 289-303.
- Arora, V.K., Singh, N., Chaturvedi, S., & Bhatia, A. (2003) *Acta Cytol.*, **47**, 216-220.
- Kaplan, J.M., Kim, S.H., North, K.N., Rennke, H., Correia, L. A., Tong, H.Q., Mathis, B.J., Rodriguez-Perez, J.C., Allen, P. G., Beggs, A.H., & Pollak, M.R. (2000) *Nat. Genet.*, **24**, 251-256.
- Nikolopoulos, S.N., Spengler, B.A., Kisselbach, K., Evans, A. E., Biedler, J.L., & Ross, R.A. (2000) *Oncogene*, **19**, 380-386.
- Echchakir, H., Mami-Chouaib, F., Vergnon, I., Baurain, J.F., Karanikas, V., Chouaib, S., & Coulie, P.G. (2001) *Cancer Res.*, **61**, 4078-4083.
- Yamagata, N., Shyr, Y., Yanagisawa, K., Edgerton, M., Dang, T.P., Gonzalez, A., Nadaf, S., Larsen, P., Roberts, J.R., Nesbitt, J.C., Jensen, R., Levy, S., Moore, J.H., Minna, J.D., & Carbone, D.P. (2003) *Clin. Cancer Res.*, **9**, 4695-4704.
- Hatakeyama, H., Kondo, T., Fujii, K., Nakanishi, Y., Kato, H., Fukuda, S., & Hirohashi, S. (2006) *Proteomics*, **6**, 6300-6316.
- Jasavala, R., Martinez, H.D., Thumar, J., Andaya, A., Gingras, A.C., Eng, J.K., Aebersold, R., Han, D.K., & Wright, M.E. (2007) *Mol. Cell. Proteomics*, **6**, 252-271.
- Wang, S.E., Shin, I., Wu, F.Y., Friedman, D.B., & Arteaga, C. L. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 9591-9600.
- Hara, T., Honda, K., Shitashige, M., Ono, M., Matsuyama, H., Naito, K., Hirohashi, S., & Yamada, T. (2007) *Mol. Cell. Proteomics*, **6**, 479-491.
- Bache, K.G., Slagsvold, T., & Stenmark, H. (2004) *EMBO J.*, **23**, 2707-2712.
- Orth, J.D. & McNiven, M.A. (2006) *Cancer Res.*, **66**, 11094-

- 11096.
- 30) Araki, N., Hatae, T., Yamada, T., & Hirohashi, S. (2000) *J. Cell Sci.*, **113**, 3329–3340.
- 31) Lanzetti, L., Palamidessi, A., Areces, L., Scita, G., & Di Fiore, P.P. (2004) *Nature*, **429**, 309–314.
- 32) Yan, Q., Sun, W., Kujala, P., Lotfi, Y., Vida, T.A., & Bean, A. J. (2005) *Mol. Biol. Cell*, **16**, 247024–247082.
- 33) Kos, C.H., Le, T.C., Sinha, S., Henderson, J.M., Kim, S.H., Sugimoto, H., Kalluri, R., Gerszten, R.E., & Pollak, M.R. (2003) *J. Clin. Invest.*, **111**, 1683–1690.
- 34) Deocharan, B., Qing, X., Lichauro, J., & Putterman, C. (2002) *J. Immunol.*, **168**, 3072–3078.
- 35) Renaudineau, Y., Croquefer, S., Jousse, S., Renaudineau, E., Devauchelle, V., Gueguen, P., Hanrotel, C., Gilburd, B., Saraux, A., Shoenfeld, Y., Putterman, C., & Youinou, P. (2006) *Arthritis Rheum.*, **54**, 2523–2532.
-