

特集 Hippo pathway : 癌・細胞死・再生の新たな鍵を握る器官サイズ制御シグナル

📖 特集を読むまえに

基礎の基礎

畑 裕

■ 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 病態代謝解析学分野
■ E-mail : yuhammch@tmd.ac.jp

1982年東京大学医学部医学科卒業。内科臨床従事。1988年神戸大学医学部、高井義美教授の指導により基礎研究を開始。東京大学医科学研究所(新井賢一教授)を経て、1991年テキサス大学留学(Südhof教授)。1995年ERATO高井生体時系プロジェクト。1999年より現職。大学院生募集中。



はじめに

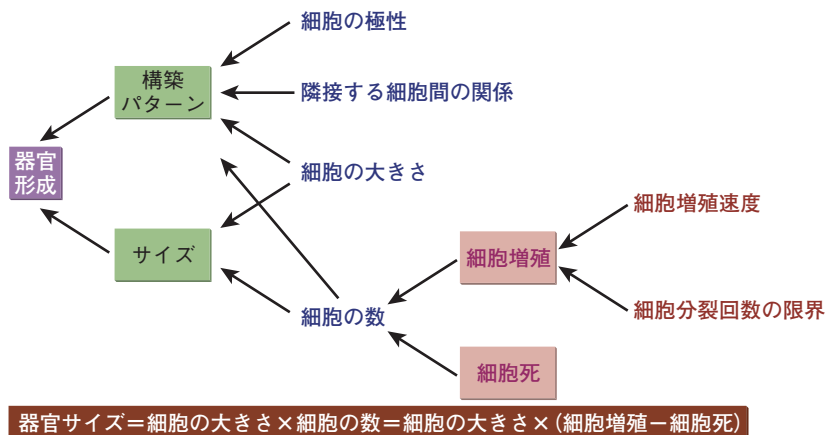
Hippo pathwayという言葉、本特集で初めて目にし、耳にする人も少なくないだろう。シグナル伝達系と言えば、cAMPやCa²⁺シグナル、Ras-MAPK、あるいはWntシグナル、Notchシグナルなど、数多くあり、様々な角度から研究がなされている。その中にあってHippo pathwayは新参者だ。これまでも機会あるごとに「新しいシグナル伝達系Hippo pathway」と強調してきた。とは言っても、すでに10年弱の研究の歴史がある。限られた数の分子から構成される直線的でわかりやすいシグナル伝達系として登場したが、次々と新しい構成分子が見つかり、他のシグナル伝達系とのクロストークも加わり、今では複雑な様相を呈してきている。それだけに細胞内シグナルネットワークの中で占める範囲が広がり、存在感が増している。生理的、病理的な役割も、当初想定されたよりも多岐にわたることが明らかになっている。「基礎の基礎」では、Hippo pathwayの登場とその後の研究の発展のあらましを紹介し、Hippo pathwayのシグナル伝達経路について概説する。その後で、哺乳動物のHippo pathwayに焦点を当て、基本構築のみでは捉えきれなくなっている現状を示す。続いて、Hippo pathwayがどのような生理機能を果たすかをまとめ、破綻するとどのような病気に結びつくことになるかを議論する。本稿が、Hippo pathwayの全体像における各論の位置づけと、Hippo pathway研究が持つ意義を明らかにするのに役立ち、本特集を読み進める意欲を高める一助となることを願っている。



ショウジョウバエ研究に始まった Hippo pathway

多細胞生物の個々の器官は、固有のサイズと構築パターンを持つ。ある器官が正しく形成され、維持されるためには、

細胞の大きさと数を制御する仕組みが必要なはずである(図1)。その仕組みを分子レベルで解明する試みがショウジョウバエを用いて行われた。結果、TSC1 (tuberous sclerosis complex 1)、TSC2などと並んで得られたのが、Hippo、Sav (Salvador)、Wts (Warts)だ。HippoとWtsは共にキナーゼであり、SavはWW(約40アミノ酸からなるタンパク質相互作用領域。2つのトリプトファンが20~22アミノ酸間隔で並ぶためWW領域と呼ばれる)領域を持つアダプター分子である。ちなみに、Wtsはすでにショウジョウバエの腫瘍抑制遺伝子として別に報告されていた。Hippo、Sav、Wts変異体の表現型の類似に着目した洞察力のすぐれた研究者は、これら三者が遺伝学的に関係するだけでなく、タンパク質レベルで相互作用することを明らかにし、やはり変異体の表現型が類似するMatsを加えて、1つのシグナル伝達系を構成することを立証した。そして「Hippo pathway」と命名した(名前の由来については、[仁科氏のせるてく・あらかると「Hippo名前の秘密」](#)を参照。最近の英文レビューとして参考までに文献1)~3)を挙げる)。引き続き、上流制御分子として大きく3つの分子群(接着分子Fat-Dachsous、細胞極性決定に関わるCrumbs複合体、細胞膜裏打ちタンパク質Merlin-Expanded-Kibra)が、下流標的分子として転写コアクチベーターYorkieとYorkieに結合する転写因子Scallopedが見いだされた。さらに、その後、Fat、Dachsousを修飾する分子や、Hippoの活性制御に関わる分子も構成分子としての位置づけを与えられた(ショウジョウバエのHippo pathwayの詳細については[榎本氏らの稿](#)を参照)。Hippo pathwayの構成分子のいくつかは、Hippo pathwayの提唱以前から、様々な背景のもとで研究対象にされていた。Wtsが腫瘍抑制分子として知られていたことにはすでにふれた。Fat、Expandedも組織過増殖を指標として、Wtsよりさらに前に報告され、Fatは平面内細胞極性(planar cell polarity: PCP)に関わる分子として研究されていた。Merlinは、ヒトⅡ型神経線維腫症(neurofibromatosis 2)の原因遺伝子Nf2のホモログとして、



■図1 器官の大きさは細胞の大きさと数の函数

Hippo pathwayの機能不全は、細胞増殖を促進し、細胞死を抑制し、細胞数の増加を招く。細胞極性、細胞の大きさには影響が少ないと言われていた。その後、細胞極性も変化することが示された。哺乳動物細胞では、細胞も大きくなるように見える場合があることを付記しておく。

ヒトからショウジョウバエに逆輸入される形で解析されていた。Hippo pathwayという枠組みを措定したことで、すでに多くの知見が得られながら孤立していた分子が1つの流れにまとめられた。Hippo pathway研究が短期間に加速度的に急展開した理由がここにある。



Hippo pathwayと接触抑制

元々の発見の経緯が示すように、Hippo pathwayの機能不全は器官サイズの増大をもたらす。細胞レベルでは、細胞の大きさは野生型と変わらず、細胞極性の異常はさほど目立たず(詳細に解析すると頂端面の肥大がある。細胞極性との関係を論じた総説として文献4)がある)、細胞接着に変化があり(細胞の輪郭が変わる)、周囲の野生型の細胞を凌駕する速さで増殖し(Hippo pathwayの細胞非自律的作用は最近のトピックスだ)、細胞数が増える点が特徴とされた。すなわち、主たる変化は細胞数にある。細胞数は、細胞の増殖と細胞死で決定される。Hippo pathwayの機能不全は、細胞増殖促進と細胞死に対する抵抗性の上昇を起し、細胞数の増加を招くことになる。この表現型は、古くから知られる接触抑制(contact inhibition)と関連づけて解釈される。細胞密度が低い間は細胞周期が回って細胞が増え、細胞密度が高くなり細胞間の接着が成熟すると細胞増殖が止まる現象が、接触抑制であり、正常な上皮細胞の特徴とされる。Hippo pathwayは、接触抑制を担うシグナル伝達系として働き、器官サイズ

を然るべき大きさに保つと理解される。Hippo pathwayが細胞接着、細胞極性と密接な関係を持つことにも注目しておきたい(Hippo pathwayと細胞接着の関係については田ノ上氏の稿を参照)。



Hippo pathwayの「セントラル・ドグマ」

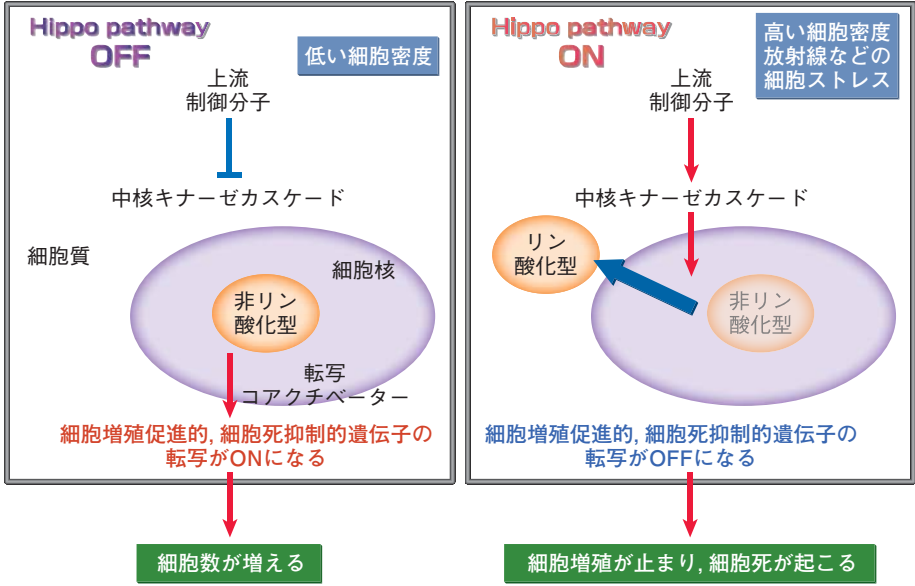
では、Hippo pathwayはどのように細胞増殖を促進し、細胞死を抑制するのか。下流標的分子Yorkieの発見が、この問いに明快な回答を与えた(図2)。上流制御分子を介して、Hippoが活性化すると、Mats, Savと協働して、Wtsをリン酸化し、活性化する。活性化したWtsはYorkieをリン酸化する。非リン酸化型Yorkie

は細胞核にあってScallopedによる遺伝子の転写を促進しているが、リン酸化されると細胞核から細胞質に移行してトラップされる。Hippoの活性化は、細胞接着のみならず、放射線などの細胞ストレスでも起こる。いずれの場合もHippo pathwayの活性化は、Yorkieの細胞核から細胞質への移行を起こす。Yorkieは細胞周期促進、細胞死抑制に働く遺伝子の転写を亢進させる。したがって、Hippo pathwayの活性化によるYorkieの核外移行は、細胞周期阻止、細胞死誘導の向きに働くことになる。ショウジョウバエで確立されたこの構図は、後述の哺乳動物でも基本的には保存され、Hippo pathwayの「セントラル・ドグマ」とも言うべき考え方になっている。



哺乳動物にも保存されているHippo pathway

Hippo pathwayの登場はヒトゲノム計画終了の後であったから、ショウジョウバエのHippo pathwayの構成分子がヒトではほぼ全部保存されていることはたちまちに知られた。しかも、その多くはヒトでも腫瘍抑制に関わる分子として研究対象になっていた分子であった。ヒトⅡ型神経線維腫症の原因遺伝子Merlinはその最たる例である。遅れてHippo pathwayに加わったdRASSF (*Drosophila melanogaster* Ras association domain family) という分子のヒトホモログの1つRASSF1Aもよく知られている腫瘍抑制分子であった。Hippo pathwayの哺乳動物ホモログが、ショウジョウバエと同じく、1つのシグナル伝達系を構成して、腫瘍抑制シグナ



■図2 Hippo pathwayのシグナル伝達経路と「セントラル・ドグマ」

Hippo pathwayのシグナル伝達経路をきわめて簡略化すると、上流制御分子（細胞接着、細胞極性に関わる膜タンパク質、膜裏打ちタンパク質）、中核キナーゼカスケード（2種類のセリン／スレオニンキナーゼとアダプター分子、キナーゼ活性化分子）、下流標的分子（キナーゼカスケードによってリン酸化される転写コアクチベーターとそれに結合する転写因子）の3つのパートに分かれる。細胞密度が低いときはHippo pathwayはOFFとなり、転写コアクチベーターは非リン酸化型のまま細胞核に留まる。その結果、細胞増殖促進的、細胞死抑制的遺伝子の転写が亢進する。すなわち細胞数が増える。細胞密度が高いときはHippo pathwayがONとなり、キナーゼカスケードによって転写コアクチベーターがリン酸化され、細胞核から細胞質に移行する。その結果、細胞増殖が止まる。Hippo pathwayは放射線などの細胞ストレスでも活性化し、細胞死が起こりやすくなる。

ルとして働くと考えるのはごく自然である。哺乳動物のHippo pathwayでも前述の「セントラル・ドグマ」は概ね有効とされている。Hippo pathwayが活性化すると、HippoホモログMST1/2 (mammalian Ste20-like kinase 1/2) がMatsホモログMOB1, SavホモログSav1と協働して、WtsホモログLATS1/2 (large tumour suppressor 1/2) をリン酸化、活性化する。LATS1/2はYorkieホモログYAP (Yes-associated protein) をリン酸化し、リン酸化されたYAPは細胞質で14-3-3によりトラップされる。結果としてYAPによる遺伝子転写が抑制され、細胞周期が止まり、細胞死が起こる。シグナル伝達経路の大枠はショウジョウバエと同じと見なされている。しかしじつは、その詳細は単純ではない（哺乳動物のHippo pathwayと細胞周期、細胞死については野島氏らの稿を参照）。

 ショウジョウバエと哺乳動物以外の種のHippo pathway

哺乳動物のHippo pathwayについて立ち入った議論をする前に、ショウジョウバエと哺乳動物以外の種におけるHippo

pathwayについて簡単にふれる。Hippo pathwayの中核分子HippoはSte20ファミリーに、WtsはNDR (nuclear Dbf2-related) ファミリーにそれぞれ属し、どちらのファミリーも酵母にも保存されている。酵母にはMatsのホモログもある。しかも、Ste20ファミリーキナーゼがMatsホモログと協働してNDRファミリーキナーゼの活性を制御する点も保存されている。しかし、酵母にHippo pathwayがあるわけではない。線虫には、Hippo, Wtsホモログのほか、YAP, Scallopedのホモログもある。だが、Hippoホモログが細胞接着に依存して制御されることを示す証拠はない。Wtsホモログ変異体は、腸管腔の頂端面の形成異常を示すが、Wtsホモログは細胞増殖・細胞死に関係しないようであるし、YAPホモログによる遺伝子転写を制御する証拠も今のところはない。ある生物にHippo pathwayが保存されているかを議論するとき、何をもちってHippo pathwayと定義するかが問題になる。ここでは、「セントラル・ドグマ」を踏まえて、中核キナーゼの上流に細胞接着に関わる分子を、下流に中核キナーゼによって負に制御される転写コアクチベーターを配置したシグナル伝達系をもってHippo pathwayと定義する。そうすると、線虫にはHippo pathwayの構成分子のホモログはあるが、それらが

Hippo pathwayを構成しているかは未決定ということになる。コオロギ、魚、カエル、トリでも、Hippo pathwayの構成分子のホモログについて研究がされている。これらの動物ではHippo pathwayが機能していると予測される。しかし、ゼブラフィッシュ以外では、それらが「セントラル・ドグマ」に即するシグナル伝達系として機能することは、まだ完全には示されていない。



「セントラル・ドグマ」では捉えきれない 哺乳動物のHippo pathway

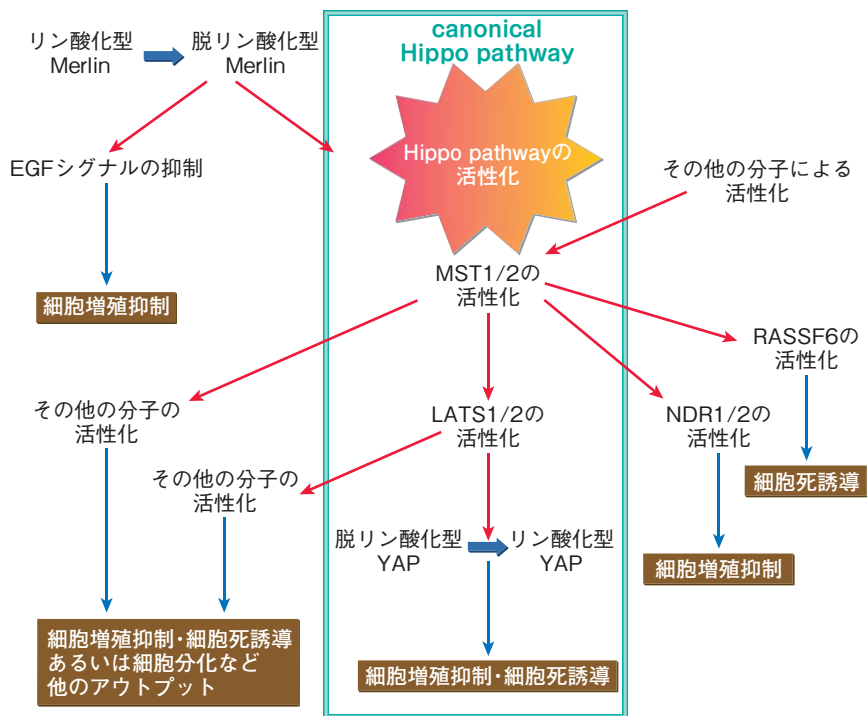
哺乳動物のHippo pathwayのシグナル伝達経路の大枠はショウジョウバエと大体同じで、「セントラル・ドグマ」も概ね有効と上述した。相当乱暴ではあるが、Hippo pathwayの全体をざっくり理解するうえではそれぐらいまで単純化しておくほうが都合がよい。だが^{つぶさ}悉く見ると、ショウジョウバエとの違いが目立ち始める。第一には構成分子が完全に一緒でない。ショウジョウバエにあって、哺乳動物にない分子（例えばDachs）がある。ホモログと言われながら、分子構築・性状が大きく違う分子（例えば、ExpandedとWillin/FRMD6）がある。ショウジョウバエにはなく、哺乳動物にある分子（例えばCD44）がある。最も目立つのは、ショウジョウバエでは1つしかない分子が哺乳動物では複数個になる例である。ショウジョウバエのHippo, Wts, Yorkieは、哺乳動物ではMST1とMST2, LATS1とLATS2, YAPとTAZという具合に倍増する。dRASSFに至っては哺乳動物ではRASSF1～6まで6個ある。哺乳動物の複数のホモログは、互いに似た性状を持つ場合もあるが、明瞭に異なる役割を果たすことが少なくない。なかでも重要なのはYAPとTAZである。ここではYAPについての問題点を指摘する（TAZについては栗原氏らの稿を参照）。「セントラル・ドグマ」ではYAPは、細胞周期促進、細胞死抑制的遺伝子の転写を亢進させることになっている。ところが、細胞によっては、YAPは転写因子p73とも相互作用して細胞死誘導的遺伝子の転写を起こすことがある。こうした細胞ではYAPはAktによりリン酸化されて、細胞核から細胞質に移行する。細胞生存促進的なAktがYAPによる細胞死誘導的遺伝子の転写を抑制するので、辻褄は合っている。普段、細胞質でLATS2と複合体を形成しているYAPがDNA損傷などの刺激を受けると、細胞核に移り、細胞死誘導的遺伝子転写を引き起こすことも知られている。通常はYAPの活性亢進は腫瘍形成促進に働くが、腫瘍抑制的に働く例も知られている（YAPの

この問題を論じた総説として文献5)がある)。そこでは、もはや「セントラル・ドグマ」は当てはまらない。



境界が拡大し曖昧化するHippo pathway

研究の進展に伴い、Hippo pathway本来の構成分子が、Hippo pathway以外の種々の分子と相互作用し、Hippo pathwayの外から制御を受け、Hippo pathwayの外にシグナルを出す事例が次々と報告されている。相互作用の相手がWntやNotch, Hedgehog, TGF- β (transforming growth factor- β) など、確立された既存のシグナル伝達系の一部であれば、Hippo pathwayとこれらのシグナル伝達系の間のクロストークということになる（Hippo pathwayと他のシグナル伝達系のクロストークをまとめた総説として文献6)がある）。既存のシグナル伝達系の中に位置づけられない孤立した分子と相互作用する場合は、その孤立した分子をHippo pathwayの一部として括り、Hippo pathwayを拡大して解釈する立場をとることもできる。Hippo pathwayの範囲をどう設定するかは、操作レベルの問題にすぎないが、重要なのはショウジョウバエで確立された「セントラル・ドグマ」が当てはまる狭義のHippo pathway（試みにcanonical Hippo pathwayと呼称する）が活性化する際には、他のシグナルも同時に活性化すると考える必要がある点だ（図3）。例を挙げる。哺乳動物にはLATS1/2以外にNDR1/2というNDRファミリーキナーゼがあり、LATS1/2と同じくMST1/2, MOB1により活性化される。ということは、LATS1/2が活性化する条件下では、NDR1/2も同時に活性化していると想定するほうが自然である。NDR1/2は一般にはHippo pathwayの一部とは見なされない。しかし、そのノックアウトマウスはT細胞リンフォーマを起こしやすいので、LATS1/2と同じく腫瘍抑制的に働いていると推定される。2番目の例としてRASSFを挙げる。同じRASSFでもRASSF1AとRASSF5, RASSF6それぞれ性状が大きく異なるが、ここでは話をRASSF6に絞る。RASSF6の発現低下は小児急性Bリンパ球性白血病、Tリンパ球性白血病で高頻度に認められるので、RASSF6は腫瘍抑制因子と考えられる。RASSF6を種々の細胞に発現させると細胞死が誘導される。その分子機構は完全にはわかっていないが、Hippo pathwayとは独立した機構による。RASSF6はHippo pathwayの中核分子MST1/2と結合する。RASSF6はMST1/2の活性化を抑制し、Hippo pathwayを抑える。この部分だけ取り出すと、腫瘍抑制因子RASSF6



■図3 「セントラル・ドグマ」では捉えきれない哺乳動物Hippo pathway

MST1/2, LATS1/2はcanonical Hippo pathwayの枠組みに収まりきらない制御を上流から受け、下流でも転写コアクチベーター以外の多様な分子に影響を与えている。例えば、MST1/2はLATS1/2以外にもNDR1/2を活性化させる。MST1/2の活性化は同時にRASSF6による細胞死も引き起こす。MerlinはHippo pathwayを活性化すると同時に、EGFシグナルの抑制も起こす。すなわち、Hippo pathwayが活性化する条件下では、canonical Hippo pathway以外の多数のイベントが起こる。簡単のため、ここにはごく一部のみを記載した。転写コアクチベーターについても単純ではない。哺乳動物にはYAPのほかTAZもLATS1/2によるリン酸化を受ける(ここには示していない)。TAZはYAPと似た機能も持つが、異なる機能も持つ。YAPとTAZの細胞内局在は、細胞膜裏打ちタンパク質との結合によっても制御される。YAPとTAZの発現量はタンパク質分解による制御も受けている。YAPはいくつかの細胞では、細胞死誘導の遺伝子転写を起こし、腫瘍抑制的に機能する場合もある。

が腫瘍抑制シグナルHippo pathwayを抑制することになり矛盾して見える。じつは、MST1/2は逆にRASSF6による細胞死を強く抑制する。つまりRASSF6とMST1/2が複合体を作っているときは、RASSF6による細胞死もHippo pathwayも両方抑制されている。ところが、MST1/2が活性化すると、この複合体が乖離して、RASSF6依存的細胞死とHippo pathwayの活性化が同時に起こる。RASSF6による細胞死をHippo pathwayの一部と見なすか否かはともかくとして、細胞の中ではHippo pathwayの活性化とRASSF6による細胞死は表裏一体で起きていることになる。以上の2例は、Hippo pathwayの活性化がその下で支流のようにNDR1/2やRASSF6を介するシグナルを起こす例である。Hippo pathway自体が支流になる例としてMerlinがある。Merlinは細胞密度が高いとき脱リン酸化されてHippo pathwayを活性化させる。この脱リン酸化Merlinは同時にEGF (epidermal growth factor) シグナルも抑制する。この場合は、Merlinが脱リン酸化される条件下では、EGFシグナルの抑制とHippo pathwayの活性化の両方が起こり、いずれも接触抑制に寄与することとなる。さらには、中核をなすMST1やMST2は、Raf-1, Akt, JNK (Jun-N terminal kinase) による制御を受けるし、逆にAktやJNKを制御もする。LATS1/2もYAPやTAZだけを制御しているわけでない。哺乳動物のHippo pathwayには、上流にも下流にも多

数の枝分かれした経路があり、その紹介に及ぶと混乱を招くのでここで話を止める。日本生化学会の英文誌Journal of Biochemistry編集委員会のご厚意により、哺乳動物のHippo pathwayの複雑さを論じる機会をいただいた。オープンアクセス<http://jb.oxfordjournals.org/content/149/4/361.full>になっているので参照していただきたい³⁾。その中の図を覗き見ると、哺乳動物のHippo pathway全体を1つの絵に描こうと目論むと、canonicalな部分以外に様々な局面が重なり合っており、“Hippo 曼荼羅”とでも呼ぶべき姿になるのがわかると思う。なお、MST1/2の多彩な機能についての総説として文献7)、Merlinに関する問題を論じた総説として文献8)がある。



哺乳動物におけるHippo pathwayの生理的役割とヒト疾病との関わり

ショウジョウバエの器官サイズを決定するシグナル伝達系として特徴づけられたHippo pathwayが哺乳動物でも器官サイズを決定することは、肝臓、心臓を用いた実験で立証されている(仁科氏の稿と佐渡島氏の稿を参照)。初期胚の発生や腎臓や肺臓の形成にも重要な役割を果たす(佐々木氏の稿と栗原氏らの稿を参照)。腫瘍抑制シグナルとして重要であることは論を待たない。癌を決定づける特徴が、最新のレビューでは10項目挙げられている⁹⁾。Hippo pathwayが

機能不全に陥ると、10項目のうち、細胞増殖の持続、細胞死抵抗性、浸潤・転移、ゲノム不安定性、増殖抑制の回避の5項目が充足されることは細胞レベルの実験で立証されている（炎症反応促進にもおそらく関係する）。FAT, Merlin, MST1/2, Sav1, LATS1/2のノックアウトマウスは腫瘍を形成しやすい。これらの実験的証明に加えて、ヒト癌症例できわめて高頻度にHippo pathwayの機能不全が認められる事実は、腫瘍抑制シグナルとしての重要性を明証する（ヒト癌とHippo pathwayの関係については関戸氏の稿を参照）。YAP, TAZの活性化は、癌細胞にEMT (epithelial-mesenchymal transition) を起こし、乳癌では癌幹細胞のマーカーの発現を促すので、Hippo pathwayの機能不全は癌の悪性を招くと推論される。実際、臨床予後の悪化と相関することが示されている。

Hippo pathwayは、Wnt, Notch, TGF- β とクロストークして、組織幹細胞の増殖・分化を制御する。腸管上皮の損傷に対する修復機転、間葉組織幹細胞の脂肪細胞・骨細胞への分化、C2C12筋芽細胞の筋細胞への分化に関わることが実験的に示されている。Hippo pathwayが組織幹細胞の増殖、分化を制御しているなら、その機能不全は癌以外の病気にも関係することが推論される。ただし、癌の場合と事情が異なり、議論を正当化するだけの証拠が、臨床研究のレベルは言うまでもなく、基礎研究のレベルでも十分に揃っていない。したがって、癌以外の疾病とHippo pathwayの関係については、「せるてく・あらかと：[Hippo pathwayの破綻は万病の元？](#)」の稿を借りて、自由に想像の翼を広げて語ることにしたい。



おわりに

「基礎の基礎」では、ショウジョウバエ研究に始まるHippo pathwayの登場の経緯を記し、「セントラル・ドグマ」が当てはまるcanonical Hippo pathwayをまず紹介した。この部分までは直線的でわかりやすい。話が哺乳動物とショウジョウバエの間の違い、「セントラル・ドグマ」から逸脱する部分に

及ぶと、急速に全体像が曖昧になり複雑化する。登場する構成分子の数も多く、その名前も記号めいて、取っ付きにくい印象を与えるかもしれない。しかし、この事情は、Hippo pathwayに限らないだろう。なじみの薄い研究領域の用語はどんな場合でもわかりにくい。だが、それが新規参入の障壁になるのでは口惜しい。混乱が生じた際の道標として、Hippo pathway関連分子早見表を添付する（表1）。なお、本稿ではわかりやすさを優先したため、細部の説明が欠損し、正確さに欠けている面が多々ある。興味を持たれた読者は、文献1)～3)を併せて読んでいただきたい。また、本稿を執筆中にも次々と新しい論文が発表され、 α -cateninや、繊毛に局在し、その変異が囊胞腎の原因となるNPHP4がHippo pathwayに関係することが報告されていることを付記する。

新しい構成分子がいまだに発見され追加される事実が示すように、Hippo pathwayについては、基礎研究レベルでも未解決の問題がたくさん残っている。ヒト疾病との関係となると、さらになすべきことが多い。Hippo pathwayがヒト癌において重要な役割を果たしていることは間違いないのだが、意外にも、上に言及した癌に関する最新のレビューに掲載されている「癌細胞を制御する細胞内シグナル」と題された図にはHippo pathwayに関連する分子が書き込まれていない。癌研究においても十分に認知されていないことになる。ましてや、癌以外の病気への関与となると、手つかずの問題が多い。それだけに、今後、Hippo pathwayの研究は思いがけない展開を示す可能性を秘めている。幅広い分野の研究者がHippo pathwayに関心を持ち、多面的な研究を行うことが望まれる。

文献

- 1) Pan D, et al: Dev Cell (2010) 19: 491-505
- 2) Zhao B, et al: Genes Dev (2010) 24: 862-874
- 3) Bao Y, et al: J Biochem (2011) 149: 361-379
- 4) Parsons LM, et al: Fly (2010) 4: 288-293
- 5) Bertini E, et al: Cell Cycle (2009) 8: 49-57
- 6) McNeill H, et al: Nat Rev Mol Cell Biol (2010) 11: 404-413
- 7) Radu M, et al: Curr Biol (2009) 19: R421-425
- 8) Yi C, et al: Genes Dev (2010) 24: 1673-1679
- 9) Hanahan D, et al: Cell (2011) 144: 646-674

■表1 Hippo pathway 関連分子早見表

Drosophila (Gene symbol)			Mammals	Notes
上流制御分子	Fat/Dachsous 複合体	Fat (ft)	FAT4	プロトカドヘリン
		Dachsous (ds)	Dchs1/2	プロトカドヘリン
		Four-jointed (fj)	Fjx1	FatとDachsousをリン酸化するゴルジ器官のキナーゼ. 両者の相互作用に影響する.
		Lowfat (lft)	Lix1, Lix1L	FatとDachsousに結合し, 発現量に影響する.
		Dachs (d)	未同定	非典型ミオシン. Wartsに結合し, 抑制する. 哺乳動物のホモログは不明.
		Approximated (app)	ZDHHC14	Dachsの細胞内局在に影響するパルミチン酸化酵素.
		Discs overgrown (dco)	Casein kinase 1 δ , ϵ	Fatをリン酸化する.
	Crumbs複合体	Crumbs (crb)	Crb1~3	細胞質内のC末端を介して, ショウジョウバエではPatj, Stardustと, 哺乳動物ではPatjないしMUPP1, Pals1と複合体を作る. FERMドメインに結合する配列を持ち, Expandedと結合し, その局在を決定する.
		未同定	Angiomotinファミリータンパク質 (AMOT, AMOTL1, AMOTL2)	PatjないしMUPP1と結合する. WWドメイン結合配列を持ち, YAP, TAZと結合して, リン酸化を促進し, 細胞質内に集積する. すなわち, YAP, TAZを負に制御する.
		Veli	Lin7C	YAP, TAZの免疫沈降によりCrb3, Patj, Pals1, AMOTとともに沈降される. 機能的解析はされていない. ショウジョウバエのVeliとHippo pathwayの関係を扱った報告はない.
	Kibra-Expanded-Merlin複合体	Kibra (kibra)	KIBRA	WWドメインとC2ドメインを持つ. ヒトでは高次脳機能との関係が従来関心を集めていた. Merlin, Expandedと複合体を作るほか, Warts, LATS1/2にも結合する.
		Expanded (ex)	Willin/FRMD6	FERMドメインを持つ. Willin/FRMD6が哺乳動物ホモログとされているが, ショウジョウバエのKibraがExpandedに結合するのに対して, 哺乳動物のKibraはWillin/FRMD6に結合しないなど違いが目立つ.
		Merlin (Mer)	Merlin/Nf2	ヒトII型神経線維鞘腫の原因遺伝子. FERMドメインを持つ. 接触抑制に関わる分子として知られる. EGFのシグナルにも関係する.
中核キナーゼカスケード	Hippo (hpo)	MST1/2	酵母のSte20様セリン／スレオニンキナーゼ. C末端にSARAHドメインというタンパク質相互作用ドメインを持ち, 同じドメインを持つSalvadorあるいはSav1, dRASSFあるいはRASSF1~6と結合する. MatsあるいはMOB1と協働してNDR (nuclear Dbf2-related) キナーゼをリン酸化し, 活性化する.	
	Salvador (sav)	Sav1 (WW45)	WWドメインとSARAHドメインを持つアダプタータンパク質. HippoあるいはMST1/2によりリン酸化され, WartsあるいはLATS1/2の活性化に関わる.	

中核キナーゼカスケード	Mats (mats)	MOB1	HippoあるいはMST1/2によりリン酸化される。NDRキナーゼを直接活性化すると同時に、HippoあるいはMST1/2によるNDRキナーゼのリン酸化、活性化を促進する。哺乳動物にはMOB2, MOB3もあるが、これらはLATS1/2には結合しない
	Warts (wts)	LATS1/2 (Kpm)	NDRキナーゼ。ショウジョウバエにはTricornered, 哺乳動物にはNDR1/2という類似のキナーゼがあるがHippo pathwayの一部とはされていない。
下流標的分子	Yorkie (yki)	YAP, TAZ (WWTR1)	転写コアクチベーター。canonical Hippo pathwayではTEADファミリーの転写因子を介して遺伝子転写を制御する。ただし、例えばYAPはSMAD1, SMAD7, Runx1, Runx2, p73と、TAZはSMAD2/3-4複合体とも結合する。Warts, LATS1/2によりリン酸化されると細胞質にトラップされる。Aktによってもリン酸化される。
	Scalloped (sd)	TEAD1~4	TEADファミリーに属する転写因子。
その他の関連タンパク質	dRASSF (Rassf)	RASSF1~6	Ras結合ドメインとSARAHドメインを持つ。RASSF1Aは腫瘍抑制分子として良く知られる。RASSF5 (別名Nore1/RAPL) はRas, Rap1に結合する。
	dSTRIPAK PP2A複合体	PP2A複合体	タンパク質脱リン酸化酵素。 dSTRIPAKはdRASSF, Hippoと複合体を形成してHippoを抑制する。哺乳動物のPP2AもMST1/2と複合体を作るが、MST2によって発現量が維持され、Raf-1の活性化を起こすと報告されている。
	dJuba (jub)	Ajuba	LIMドメインを持つタンパク質。ショウジョウバエでは遺伝学的研究でHippoとWartsの間に位置づけられている。AjubaはLATS2と結合してLATS2によりリン酸化される。
	Atrophin (atro)	Atrophin-1	転写リプレッサー。ショウジョウバエではFatに結合し、Fjの転写を抑制する。哺乳動物ではHippo pathwayとの関連は論じられていない。
	Lgl (l(2)gl)	Lgl1/2	WD40リピートを持つタンパク質。Scribble, Dlgと複合体を形成する。ショウジョウバエのLgl変異体ではHippoとdRASSFの局在に異常が起こる。
	aPKC (aPKC)	PARD6A	Par3, Par6と複合体を作る。細胞極性を決定する。ショウジョウバエではLglと拮抗して、HippoとdRASSFの局在に影響する。
その他、哺乳動物でHippo pathwayに関係する可能性のある分子		CD44	Merlinに結合するヒアルロン酸受容体。グリオブラストーマ細胞でCD44の発現を抑えるとHippo pathwayの活性が増強する。
		NHERF1/2	PDZドメインを持つ細胞膜裏打ちタンパク質。YAP, TAZと結合し、Merlinとも結合する。Hippo pathwayに対する機能的影響は報告されていない。