

解禁日時: 2020年11月12日(木)午後7時(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学  
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2020年11月11日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「大腸がんに関与するWntシグナルを血圧調節分子WNKが制御する」 — 大腸がんに対する新たな抗がん剤標的分子として期待 —

#### 【ポイント】

- Wnt シグナル<sup>\*1</sup> の異常な活性化は多くのがん、特に大腸がんの転移や再発、生存率の低下と相関関係にあります。
- 血圧調節に関与するリン酸化酵素 WNK<sup>\*2</sup> が E3 リガーゼ MAEA/RMND5A<sup>\*3</sup> を介して Wnt シグナルを制御することを発見しました。
- マウスモデルを用いて、WNK 阻害剤の投与により大腸がんの増殖が抑制されることを発見し、WNK が抗がん剤の新たな標的分子となることが期待されます。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞生物学分野の澁谷浩司教授と清水幹容助教の研究グループは、同大学の生体材料工学研究所 薬化学分野 影近弘之教授および日本医科大学 先端医学研究所 田中信之教授との共同研究で、WNK が  $\beta$ -catenin のタンパク量を調節することで Wnt シグナルを制御していることを見出し、マウスモデルを用いて WNK 阻害剤が大腸がん形成を抑えることを明らかにしました。この研究は文部科学省科学研究費補助金の支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Communications Biology に、2020年11月12日 午前10時(英国時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

がんは日本における死亡率の第一位を占めている疾患であり、新たにかんと診断される患者は年間約100万人にも上ります。特に大腸がんは諸外国に比べて日本での死亡率が高いことが知られており、罹患数も最も多くなっています。ほとんどの大腸がんでは観察される Wnt シグナルの異常な活性化は、大腸がんに限らず多くのがんにおいて転移・再発といった悪性化や生存率の低下と相関関係にあります。そのため、Wnt シグナルの制御機構を標的とした阻害剤は非常に有用ながん治療法となることが期待されています。

Wnt シグナルが OFF の状態では、エフェクター分子である  $\beta$ -catenin が GSK3 $\beta$  によりリン酸化され、その後 E3 リガーゼ  $\beta$ -Trop を介してユビキチン化されることで分解され、細胞内で一定の量が保たれています。一方、Wnt シグナルが ON の場合は、 $\beta$ -catenin のリン酸化・ユビキチン化が抑制されることで安定化し、核内へと移行することで標的遺伝子の発現を活性化するとされています。大腸がんを含む多くのがんでは、この Wnt シグナル

の構成分子に変異がみられ、Wnt シグナルが OFF の状態でも  $\beta$ -catenin の分解が阻害され、結果として異常に活性化することが知られています。このことから長年 Wnt シグナルの制御分子に対する阻害剤の研究が進められ数多く報告されてきました。しかし残念ながら Wnt シグナルの多様な生理活性から、臨床応用にはほとんど進んでいない現状となっています。

これまで本研究グループは WNK が血圧調節に関与することや WNK が GSK3 $\beta$  を制御し神経細胞分化に関与することなどを明らかにしていますが、WNK 分子が直接 Wnt シグナルを制御することは不明でした。

### 【研究成果の概要】

研究グループは Wnt シグナルに対する WNK の影響を調べるため、WNK の発現をノックダウンした際の  $\beta$ -catenin の発現を調べた結果、 $\beta$ -catenin が分解促進されることをつきとめました。また、WNK と結合する新規 E3 リガーゼとして MAEA と RMND5A を発見し、 $\beta$ -catenin 分解との関連を調べたところ、MAEA と RMND5A は WNK だけでなく  $\beta$ -catenin とも結合することを明らかにし、さらに WNK のノックダウンによる  $\beta$ -catenin の分解が、MAEA と RMND5A によるユビキチン化によって引き起こされることを明らかにしました。

興味深いことに、大腸がんで観察される活性化型の  $\beta$ -catenin 変異体(通常のリン酸化、ユビキチン化による分解制御を逸脱したもの)も、WNK をノックダウンすることで分解されることもわかりました。したがって、WNK の発現をノックダウン、もしくは機能を阻害することができれば、大腸がんでの Wnt シグナルの異常な活性化を抑制でき、抗腫瘍効果を発揮することが期待できます。そこで、これまで血圧調節を目的として報告されてきた WNK 阻害剤を用い、大腸がん細胞を移植したマウスに投与し抗腫瘍効果を調べたところ、ある1種の WNK 阻害剤を投与したマウスでは、濃度依存的に大腸がんの大きさが縮小すること、実際にそれらの腫瘍では  $\beta$ -catenin の量が抑制されていることを明らかにしました(図 A)。

### 【研究成果の意義】

これまで WNK による Wnt シグナル分子  $\beta$ -catenin の分解制御機構は全く知られていませんでした。本研究では  $\beta$ -catenin の新規結合分子として E3 リガーゼである MAEA と RMND5A を発見し、WNK が MAEA/RMND5A による  $\beta$ -catenin のユビキチン化を阻害することで  $\beta$ -catenin の分解を抑制し、Wnt シグナルを制御することを見出しました(図 B)。また WNK 阻害剤の投与により Wnt シグナルの抑制を介して大腸がん形成を抑えることができたことから、WNK が新たな抗がん剤の標的分子となると期待されます。さらに、高血圧症や遺伝性神経障害の原因遺伝子として知られていた WNK が生体の恒常性維持や多くのがんに関与する Wnt シグナルを制御していることは、この分野における新たな展開を生み出すこととなり、加えて Wnt シグナルの異常な活性化ががん以外の疾患においても観察される現象であることから、本研究成果は多様な疾患に対する非常に有用な知見となると考えられます。

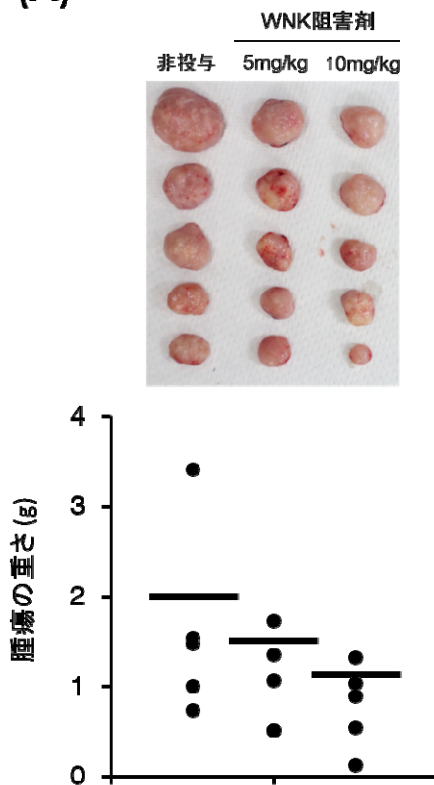
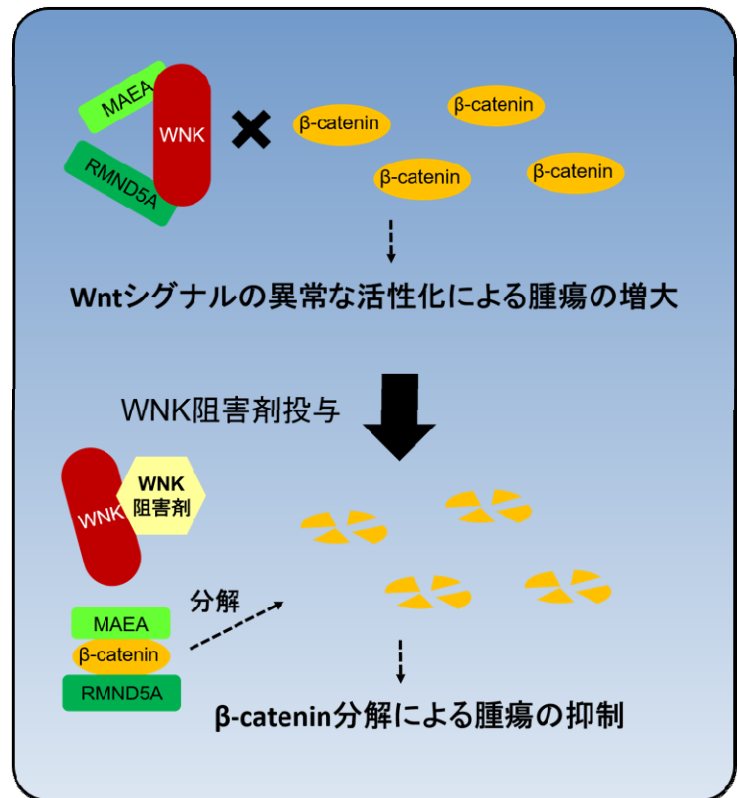
**(A)****(B)**

図 WNK 阻害剤による大腸がんの抑制

(A) 大腸がんに対する WNK 阻害剤の効果。マウスに WNK 阻害剤を投与することで、移植した大腸がんの縮小が確認できた。(B) WNK-MAEA/RMND5A による  $\beta$ -catenin 制御機構。WNK 阻害剤は MAEA/RMND5A による  $\beta$ -catenin の分解を誘導することで、Wnt シグナルを抑制し大腸がんの増大を阻止する。

### 【用語解説】

※<sup>1</sup> Wnt シグナル：細胞内で非常に多くの反応を仲介するシグナル伝達経路。Wnt シグナルが OFF の状態では、 $\beta$ -catenin が GSK3 $\beta$  によりリン酸化され、E3 リガーゼによりユビキチン化することで分解が誘導される。Wnt シグナルが ON の状態では  $\beta$ -catenin が安定化し、核内へ移行することで標的遺伝子の発現を促進する。ほとんどの大腸がんでは Wnt シグナルの様々な分子に変異がみられ、 $\beta$ -catenin の異常な活性化が観察される。

※<sup>2</sup> WNK：偽性低アルドステロン症 2 型や遺伝性神経障害の原因遺伝子で、リン酸化酵素として知られているが、それ以外にも足場タンパクとして機能する可能性も示唆されている。

※<sup>3</sup> MAEA/RMND5A：GID 複合体の一部であり E3 リガーゼとして機能する。E3 リガーゼは標的タンパク質のユビキチン化を行うことで、そのタンパク質の分解を誘導する。

### 【論文情報】

掲載誌：Communications Biology

論文タイトル：WNK regulates Wnt signalling and  $\beta$ -Catenin levels by interfering with the interaction between

$\beta$ -Catenin and GID.

**【研究者プロフィール】**

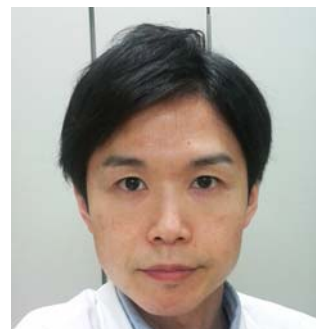
清水 幹容 (シミズ マサヒロ) Shimizu Masahiro

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 助教

・研究領域

分子細胞生物学 腫瘍生物学



澁谷 浩司 (シブヤ ヒロシ) Shibuya Hiroshi

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 教授

・研究領域

分子細胞生物学

**【問い合わせ先】**

＜研究に関すること＞

東京医科歯科大学 難治疾患研究所

分子細胞生物学分野 氏名 澁谷 浩司 (シブヤヒロシ)

TEL/FAX: 03-5803- 4901

E-mail: shibuya.mcb@mri.tmd.ac.jp

＜報道に関すること＞

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp