

## 転写共役因子／SHP2 がんタンパク質複合体の細胞質-核移行が担う細胞密度調節機構

### 1. 発表者：

畠山 昌則（東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学分野 教授）

### 2. 発表のポイント：

- ◆ 低密度環境にある細胞では、転写共役因子が SHP2 がんタンパク質を核内に運び、両者が協調して細胞増殖を促す遺伝子群を活性化する機構の存在が明らかになりました。
- ◆ 細胞の密度変化に応じ、「運び屋(carrier)としての転写共役因子」ならびに SHP2 がんタンパク質からなる複合体が局在を変え増殖を調節する新規の機構です。
- ◆ 本研究の成果は、細胞密度や細胞数の維持・制御機構の破綻により発症するがんや先天奇形などの難病を予防し、治療する革新的な方法の開発につながると期待されます。

### 3. 発表概要：

正常細胞は互いに接触し合う密度に達すると増殖を停止します。この現象は接触阻止(contact inhibition)と呼ばれ、がん細胞では失われることが知られています(図1)。近年、細胞密度の変化に応じて、細胞の増殖を制限して器官や組織の成長を制御する Hippo 情報伝達経路(注1)が大きな注目を集めています。一方で、細胞にはその増殖や発がん重要な RAS-MAPK 情報伝達経路(注2)や Wnt 情報伝達経路(注3)もありますが、それらと Hippo 経路との関連性、例えば、共通の分子によって情報の受け渡しがなされているのかなどが不明でした。

東京大学医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学分野の畠山 昌則 教授、堤 良平 助教(発表当時。現在、オンタリオ癌研究所 ポストドクター)らの研究グループは、SHP2 という細胞内でタンパク質のチロシン脱リン酸化を担う酵素(チロシンホスファターゼ)が Hippo 情報伝達経路の標的である転写共役因子(注4) YAP ならびに TAZ と結合することを発見しました。この結合を介して YAP/TAZ が SHP2 の運び屋(carrier)として機能する結果、Hippo 経路活性化の有無に応じて SHP2 の細胞内局在が変動することが明らかとなりました(図2)。

SHP2 は細胞内で RAS-MAPK 経路と Wnt 経路の制御にも関与していることから、本研究の成果は、RAS-MAPK 経路、Wnt 経路ならびに Hippo 経路が SHP2 を介して細胞密度に連動した増殖の調節を行なっていることを示すものです。SHP2 の機能獲得型変異は、Noonan(ヌーナン)症候群や Leopard(レパード)症候群(注5)と呼ばれる発達障害を伴う発がんしやすい先天性奇形や小児白血病や固形がんなど様々ながんの発症に関わることが知られており、がんタンパク質としての役割が明確に示されているホスファターゼです。本研究は、SHP2 異常が関与するがんや先天奇形の理解を深めるとともに、SHP2 の人為的な制御によるこれら難病の治療への道を拓く研究成果です。本研究の内容は米国科学誌「Developmental Cell 誌」9月30日号に掲載されます。

#### 4. 発表内容：

##### 【研究の背景】

細胞は外部からの様々な刺激を感知し、細胞内情報伝達を介して細胞の分裂・分化・運動など種々の細胞機能を調節します。これら調節機構の破たんが制御不能な細胞増殖などを引き起こし、がんを含む各種病変発症の原因となります。がん細胞の際立った特徴のひとつに接触阻止 (contact inhibition) 能の喪失があります。結果、がん細胞は細胞密度を無視して増殖・分裂を繰り返し、腫瘍塊を作るとともに周囲に進展・浸潤していきます (図1)。

このような細胞の分裂・分化・運動など種々の細胞機能を調節する細胞内情報伝達には、細胞密度の変化に応じて、細胞の増殖を制限して器官や組織の成長を制御する Hippo 情報伝達経路があることが明らかとなり、近年、大きな注目を集めています。一方で、細胞にはその増殖や発がんに必要な RAS-MAPK 情報伝達経路や Wnt 情報伝達経路もありますが、それらと Hippo 経路との関連性、例えば、共通の分子によって情報の受け渡しがなされているのかなどが不明でした。

##### 【研究の内容】

本研究では、SHP2 という細胞内でタンパク質のチロシン脱リン酸化を担う酵素が、Hippo 情報伝達経路が標的とする転写共役因子 YAP ならびに TAZ (YAP/TAZ) と物理的複合体を形成することを見出しました。YAP/TAZ は細胞密度が低い状況下では核に局在し細胞の増殖や生存に関わる遺伝子の転写を増強する一方、細胞密度の増大にともない Hippo 経路が活性化されると細胞核から細胞質へと移行します。本研究ではさらに、細胞密度依存的な Hippo シグナルに呼応して細胞質あるいは核へと細胞内局在を変える YAP/TAZ が運び屋 (carrier) となり、YAP/TAZ と結合した SHP2 の細胞内分布を規定することが明らかになりました。

SHP2 は核内で細胞の分裂・増殖を促す Wnt 経路を活性化することが示されていますが、本研究から SHP2 が細胞分裂やアポトーシス阻止に関連した遺伝子の活性化に関わる YAP/TAZ の転写共役因子活性を増強することも明らかとなりました (図3)。

これらの結果から、細胞増殖に促進的に働く RAS-MAPK 経路、Wnt 経路ならびに細胞増殖に抑制的に働く Hippo 経路という3つの異なる細胞内情報伝達経路が SHP2 を介してお互いに情報を受け渡しあい、細胞密度に依存した細胞増殖の調節を行なっていることが明らかとなりました。

##### 【社会的意義】

本研究は、発がんとの関連が広く知られている RAS-MAPK 経路、Wnt/WNT 経路ならびに Hippo 経路という3つの細胞内情報伝達経路が SHP2 により協調的に機能制御されていることを示しています。加えて SHP2 の異常活性化は Noonan (ヌーナン) 症候群や Leopard (レパード) 症候群と呼ばれる発達障害を伴う先天性異常や小児白血病に代表され

る様々ながんの発症原因となることがこれまでに明らかになっていることから、これらの難病発症や SHP2 の制御異常による疾患の理解を大きく進展させる成果です。本研究の成果をもとに、今後、SHP2 異常を背景とするがんや Noonan 症候群、Leopard 症候群などの先天性発育障害に対する治療への道が拓かれると期待されます。

#### 5. 発表雑誌：

雑誌名：「Developmental Cell」2013年9月30日号

論文タイトル：YAP and TAZ, Hippo Signaling Targets, Act as a Rheostat for Nuclear SHP2 Function

著者：Ryouhei Tsutsumi, Mohammad Masoudi, Atsushi Takahashi, Yumiko Fujii, Takeru Hayashi, Ippei Kikuchi, Yumeko Satou, Masanori Taira, and Masanori Hatakeyama

#### 6. 問い合わせ先：

畠山 昌則 (はたけやま まさのり)

東京大学大学院医学系研究科 病因・病理学専攻 微生物学分野 教授

電話：03-5841-3404, 3408 FAX：03-5841-3406

E-mail：mhata@m.u-tokyo.ac.jp

#### 7. 用語解説：

##### 注1. Hippo 情報伝達経路

最近発見され、近年注目を集める情報伝達経路です。Hippo 情報伝達経路は RAS-MAPK や Wnt 経路とは異なり細胞外からの増殖刺激物質ではなく、細胞の密度を感知して活性化します。情報伝達の過程で YAP/TAZ というタンパク質がリン酸化を受けることが知られており、非リン酸化状態では細胞核に局在する YAP/TAZ がリン酸化を受けることによって細胞質に移行することが報告されています。

##### 注2. RAS-MAPK 情報伝達経路

細胞増殖の制御スイッチである RAS タンパク質と RAS により機能調節されるリン酸化酵素群から構成される細胞内情報伝達経路です。増殖因子など細胞外からの増殖刺激に応答して RAS が活性化することで情報が伝達され、細胞増殖が誘導されます。SHP2 はこの情報伝達経路を増幅することが知られています。また、この経路に属するタンパク質の機能異常が RAS 情報伝達経路の異常な活性化を惹起し、様々な固形がんや血液がんの発症に密接に関わると考えられています。

##### 注3. Wnt 情報伝達経路

元来ショウジョウバエの羽の発生異常から発見された細胞情報伝達経路で、RAS-MAPK

経路とは異なる細胞外増殖刺激により活性化する経路です。ヒトでは、発生・発達における組織形成の他、消化管の維持などにも重要な役割を果たすとともに、その異常が大腸がんなどをはじめとする様々ながんの原因となることが知られています。

#### 注4. 転写共役因子

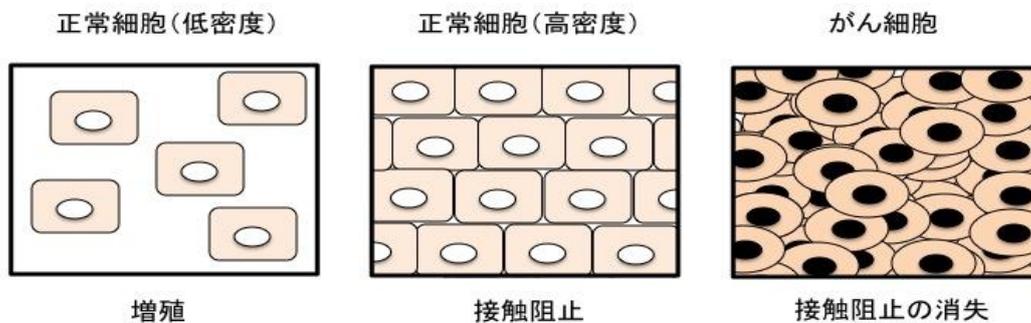
転写調節因子のうちで、DNA に直接結合する配列特異的な転写制御因子と基本転写因子の間を架橋することにより転写調節を行う分子の総称で、YAP や TAZ 以外にも CBP/p300 などがあります。転写コアクティベーターとも呼ばれます。

#### 注5. Noonan (ヌーナン) 症候群、Leopard (レパード) 症候群

共に遺伝性の小児発達障害の一種で、顔面形成異常や先天性心疾患を含む先天奇形、低伸長などの発達遅滞を特徴とし、SHP2 をコードする *PTPN11* 遺伝子に高頻度で変異が認められます。Noonan 症候群は欧米では 1000 人～2500 人に 1 人の割合で発症が認められ、若年性骨髄単球性白血病に代表される小児悪性腫瘍が高頻度で発症することが知られています。

### 8. 添付資料：

図1. 細胞密度と接触阻止



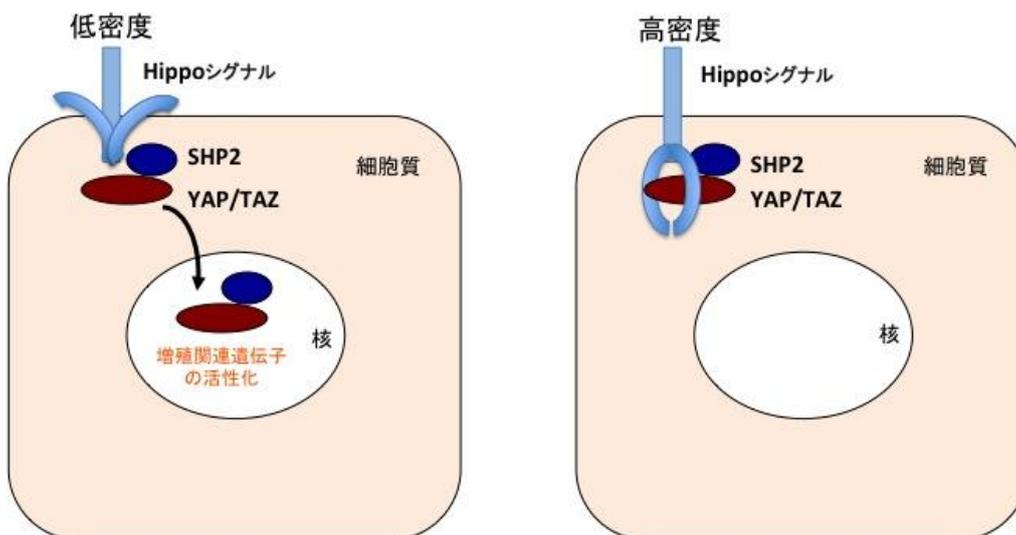
正常細胞を低濃度で培養すると分裂を繰り返し増殖しますが、細胞同士がお互いに接触する状態まで細胞濃度が上昇すると、細胞は増殖を停止します。この現象を接触阻止 (contact inhibition) と呼びます。がん細胞は細胞濃度が増大しても接触阻止を誘導できず、細胞は積み上がるように分裂を続けます。

図2. SHP2-YAP/TAZ複合体



細胞内で、YAP/TAZ(このイメージではボーイング747)はSHP2(スペースシャトル)を積み荷(cargo)とする細胞質一核間の運び屋(carrier)として機能します。細胞密度が高くなると運び屋のエンジンがかかなくなります。

図3. 細胞密度に依存したSHP2がんタンパク質の細胞質一核移行



細胞密度が高くなるとHippoシグナルが活性化され、SHP2の運び屋であるYAP/TAZを細胞質に止め置きます。その結果、SHP2-YAP/TAZ複合体は核内に移行できず、同複合体に依存した細胞増殖関連遺伝子の誘導が抑えられます。この機構が正常細胞における接触阻止の誘導に重要な役割を果たしていると考えられます。