

研究報告書  
令和3年度：A課題

令和5年6月6日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 公益財団法人佐々木研究所

住所 東京都千代田区神田駿河台 2-2

研究者氏名 山口 英樹

(研究課題)

スキルス胃癌と口唇口蓋裂の発症に関わる共通の分子機構の解明

令和4年3月10日付助成金交付のあった標記A課題について研究が終了致しましたので  
ご報告いたします。

## 【背景及び目的】

スキルス胃癌はびまん性浸潤、間質増生を特徴とし、腹膜播種を高頻度にくたす予後不良の難治癌である。口唇口蓋裂は最も多い先天性異常の1つであり、環境要因などが発症に関わることが示唆されているが、その多くは原因不明である。家族性スキルス胃癌の原因遺伝子の1つとしてE-cadherinをコードするCDH1が同定されているが、CDH1変異保有者の一部は口唇口蓋裂を併発する。従って、スキルス胃癌と口唇口蓋裂の発症には、細胞間接着の異常が関わると考えられる。我々は最近、スキルス胃癌の悪性形質を制御する新規シグナル分子PLEKHA5を見出したが、驚くべきことにPLEKHA5が遺伝性口唇口蓋裂の原因遺伝子であることが報告された。従ってPLEKHA5は細胞間接着の制御分子であり、その異常は両疾患の発症に関わることが予想される。そこで本研究では、正常上皮の細胞間接着とスキルス胃癌におけるPLEKHA5の機能を詳細に解析することで、両疾患発症の分子機構を解明することを目的とする。

## 【方法及び結果】

1. 上皮系細胞株を用いて蛍光抗体染色を行い、PLEKHA5が細胞間接着部位において、E-cadherinと共局在することを確認した。
2. Tandem affinity purification法によりPLEKHA5の精製を行い、結合タンパク質を質量分析により網羅的に解析した。その結果、E-cadherinやcateninを含む多くの細胞間接着分子やシグナル伝達分子と結合することを見出した。
3. PLEKHA5はシグナル伝達に関わるアダプター分子として働くと推測されるため、スキルス胃癌細胞株においてPLEKHA5の発現を抑制し、細胞内シグナルの活性化に変化があるか調べた。まずウェスタンブロットにて、主要ながん関連シグナル伝達経路であるRas/ERK、PI3-kinase/Akt、JAK/Stat経路について検討を行ったが、大きな変化は見られなかった。さらに遺伝子発現解析、抗体アレイ解析を行った結果、PLEKHA5の発現抑制によりアポトーシスに関連する経路が活性化され、代謝関連分子に発現変化が見られた。実際に、PLEKHA5の発現抑制によりスキルス胃癌細胞の糖代謝に異常が起こり、ストレス応答経路が活性化されアポトーシスが誘導されることが分かった。

## 【考察】

今回の結果により、正常上皮細胞においてPLEKHA5はE-cadherinを介した細胞間接着に関わる分子であることが明らかになった。一方、細胞間接着を失ったスキルス胃癌細胞においては、糖代謝やアポトーシスの制御に関わる分子である可能性が示された。現在、PLEKHA5結合タンパク質のさらなる解析やノックアウトマウスの作成を進めている。今後はPLEKHA5の機能解析を糸口にして、口唇口蓋裂とスキルス胃癌の分子レベルでの共通性を明らかにし、両疾患の発症機構の理解、新規予防法や治療法の開発に繋げていきたい。

## 【関連する発表論文】

1. [Yamaguchi H](#), Nagamura Y, Miyazaki M: Receptor tyrosine kinases amplified in diffuse-type gastric carcinoma: potential targeted therapies and novel downstream effectors. *Cancers* 14: 3750, 2022.
2. Nagamura Y, Miyazaki M, Nagano Y, Yuki M, Fukami K, Yanagihara K, Sasaki K, Sakai R, and [Yamaguchi H](#): PLEKHA5 regulates the survival and peritoneal dissemination of diffuse-type gastric carcinoma cells with Met gene amplification. *Oncogenesis* 10: 25, 2021.

## 【謝辞】

本研究に多大なご支援を賜りました公益財団法人がん研究振興財団に深く感謝申し上げます。