

148	HA受容体CD44によるがん幹細胞代謝特性制御機構の解明	高杉 征樹
-----	------------------------------	-------

**【目的】** 超高齢化社会を迎えつつある中でがんの予防・治療に向けた基礎研究の重要性が増している。加齢は発がんの主要なリスク要因であり、そのメカニズムを明らかにする事で効率的ながん予防および治療法の開発が可能となる事が期待される。我々は最近、発がん抵抗性の超長寿齧歯類であるハダカデバネズミが産生する超高分子ヒアルロン酸がCD44を覆い隠す事でそのタンパク質間相互作用を抑制し、がん抑制作用を発揮する事を見出した。しかしながら、CD44のタンパク質間相互作用がどのようにして発がんに結びつくのかについては未だに大部分不明なままである。そこで、CD44のタンパク質間相互作用プロファイルを共免疫沈降-質量分析により解析したところ、興味深い事にこれまで基本的に細胞膜上にもみ発現すると考えられていたCD44がミトコンドリアマトリックスにも局在する可能性が示唆された。CD44はがん幹細胞の最も一般的なマーカーでもあることから、CD44による新規ミトコンドリア調節機構ががん幹細胞の代謝特性の制御に関わっている可能性が考えられる。そこで、本研究ではCD44に着目したがん幹細胞克服の新たな戦略の創出を目指した。

**【方法】** 先ずは我々がCD44の機能評価をこれまでも進めてきたヒト正常線維芽細胞IMR90を用いて、CD44の細胞内局在を共焦点顕微鏡で詳細に解析し、局在が認められたオルガネラの機能との関わりを主にCD44ノックダウン細胞に生ずる変化を調べる事で明らかにした。

**【結果】** CD44とオルガネラマーカーとの共焦点顕微鏡解析から、CD44がミトコンドリアではなく、同じく共免疫沈降-質量分析データから局在が示唆され、かつがん幹細胞の代謝特性に関わりうる小胞体に局在する事が示された。解析の結果、CD44はがん幹細胞の幹細胞性の制御に重要な働きを示す事が知られる小胞体ストレス応答制御因子ATF6の活性を高める事が明らかとなった。CD44は小胞体に局在し、多数の小胞体タンパクと相互作用するだけでなく小胞体プロテオームを変化させ、小胞体の膜タンパクの可溶性を低下させATF6のゴルジ体移行を促進させる事が示された。結果、CD44はATF6を含むunfolded protein response (UPR) 制御因子依存のかつヒアルロン酸非依存的に細胞の小胞体ストレス抵抗性を高める事が示された。

CD44をUPR制御因子依存的に細胞の小胞体ストレス抵抗性を上昇させる

