

課題番号: **LS083**
助成額: 147百万円

ライフ・イノベーション

生物・医学系

平成 23 年 2 月 10 日
～平成 26 年 3 月 31 日

細胞内Mg²⁺制御の分子実体解明とがん悪性化シグナル

三木 裕明 大阪大学微生物病研究所 教授
Hiroaki Miki



専門分野
細胞生物学

キーワード
細胞内情報伝達／がん細胞の特性／膜輸送と輸
送タンパク質／マグネシウム

WEB ページ
<http://www.biken.osaka-u.ac.jp/lab/cellreg/>

研究背景

マグネシウム (Mg) は必須ミネラルの一つとして広く知られながら、体内での量調節の仕組みはほとんど分かっていない。私はヒトがん転移・悪性化の研究からMgイオン輸送に関わる膜蛋白質を発見し、がん転移とMgイオン制御の意外な関連が浮かび上がってきたが、その機能的関連や重要性はまったく分かっていなかった。

研究目的

がん転移・悪性化との関連で発見したMgイオン関連蛋白質について、分子・細胞レベルでの機能、線虫やマウスなど生物個体レベルでの機能について解析し、Mgイオンの吸収や排出の基本的な仕組みを明らかにする。また、その適切な制御の破綻ががん転移・悪性化などヒト疾患に与する仕組みを明らかにする。

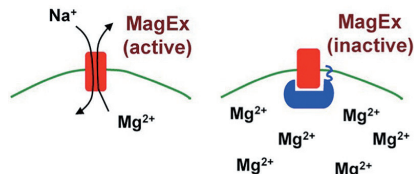
実績

代表論文: PLoS Genet., 9(12), e1003983, (2013)

研究成果

PRL/MagEx による細胞内 Mg イオン制御

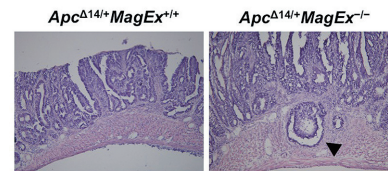
膜蛋白質MagExが細胞外からのNaイオン流入に共役して、Mgイオンを細胞外に排出することを見つけた。PRLはMagExに結合して、Mgイオン排出を阻害していた。細胞内Mgイオン量がPRL/MagExによって調節されていることを世界で初めて明らかにした。



膜蛋白質MagEx (赤色) によるMgイオンの排出。PRL (青色) はMagExに結合してMgイオン排出を阻害する。

PRL/MagExとがん悪性化

がん細胞の注入実験や遺伝子改変マウスでの解析によって、MagExの機能欠損ががん細胞の転移・悪性化に重要であることを明らかにした。ヒトがんでのPRL高発現による転移・悪性化の原因を明らかにしたと共に、細胞内Mgイオン量の調節が細胞機能の制御に重要な意味を持ち、その破綻ががん悪性化の原因となることを突き止めた。



MagEx欠損によるがんの悪性化。Apcヘテロ欠損で生じる腸ポリープは通常上皮層に留まっているが、MagEx欠損によって約半数が筋層へ浸潤し、悪性化している (矢頭)。

2030年の 応用展開

がん転移・悪性化におけるMgイオン制御の重要性や分子機構を明らかにすることで、がんの転移をくい止め、がん関連死者数を減らすような画期的な薬の開発などへの貢献が

期待できる。また、Mgイオンの生命機能制御における基本的な役割の理解が進むことで、他のさまざまな疾患との関連が明らかになることも期待される。