(様式 1-2)

提出日：2020 年 6 月 2 日

2019 年度 大阪大学蛋白質研究所 拠点事業

(2) 研究成果の概要

課題名		膜糖タンパク質 CDCP1 を介するがん進展制御の分子基盤	
研究代表者	氏名	岡田 雅人	
	所属機関名・部局名	大阪大学・微生物病研究所	
	職名	教授	
事業名 (該当の事業名の右欄に○)		○	共同研究員
			超高磁場NMR 共同利用研究課題
			クライオ電子顕微鏡共同利用研究課題
			客員フェロー
蛋白研受入担当教員名		中川 敦史 教授	
<p>我々は、がん原遺伝子産物 Src チロシンキナーゼが活性化すると脂質ラフトに集積することを見出し、その際に Src をラフトにリクルートする因子として膜糖タンパク質を同定した。その後 Rsp1 が既知のがん関連因子である CDCP1 と同一分子であることが判明し、その Src を介するがん進展における意義の解析を続けている。CDCP1 は、細胞外に CUB domain というタンパク質相互作用を担う domain を 3 つ持ち、細胞内に Src によってリン酸化されかつ Src と結合する部位を持つ膜一回貫通型の糖タンパク質である。また、膜貫通ドメイン直下のパルミチン酸修飾を介して脂質ラフトに局在する。これまでに、CDCP1 が Src-STAT3 の活性化を介してがんの浸潤転移を促進すること、HGF 受容体 MET や EGFR など膜受容体と相互作用すること、EGFR 阻害剤による再発がんにおいて CDCP1 の発現が亢進すること、EGFR や Ras の活性化、Hypoxia などで発現誘導されること、さらに、種々のがんにおいて発現上昇と予後との相関も報告され、がんの進展において重要な役割を担うことが明らかとなっている。また、細胞外ドメインの一部がプラスミンなどのプロテアーゼにより切断された CDCP1 が活性型としてがん進展と密接に関わることや、切断を阻害する抗体が浸潤抑制能を示すことも報告されている。これらのことから、CDCP1 ががん進展制御に有効な治療標的と考えられてきているが、その作用機序にはまだ不明な点が多く残され、また、がん特異的な作用を持つ抗体医薬などはまだ開発途上にある。</p> <p>そこで本研究では、CDCP1 の細胞外ドメインの特徴や、切断による活性化機構を分子構造レベルで解明することにより、CDCP1 を標的とした新たな医薬品開拓を最終目標とした研究を行った。そのために、全長 CDCP1 および切断型 CDCP1 の細胞外ドメインの発現系および高度精製法を確立し、それらの X 線結晶構造解析を進めてきた。これまでに、全長型については結晶を得ることに成功し、SPring8 での解析を行ってきたが、構造決定に十分な解像度はまだ得られていない。今後、発現系や精製法、および結晶化条件にさらなる改良を加え、今年度中には全長型の構造を決定したいと考えている。</p>			