

医学博士宮園浩平氏の「がん細胞における細胞シグナルとその制御機構に関する研究」に対する授賞審査要旨

宮園浩平氏はがん細胞におけるシグナル伝達機構を中心に研究を展開し、とくに、がんの抑制・進展の両方に関与するサイトカインである TGF- β (transforming growth factor- β) ファミリーのシグナル伝達機構を中心に数々の業績をあげた。宮園氏の業績は、(1) 潜在型 TGF- β 複合体の構造の解明、(2) TGF- β -I 型受容体遺伝子ファミリーと BMP-II 型受容体の発見、(3) TGF- β ファミリーの細胞内シグナル伝達経路の解明、(4) TGF- β による上皮-間葉分化転換とがん幹細胞の研究などにまとめることができる。

TGF- β は正常の細胞の形質転換を引き起こし、軟寒天の中での増殖を促進する因子として一九八〇年代初頭に発見された。その後 TGF- β は多くの細胞の増殖を強力に抑えることが発見され、がん化の促進よりもむしろ腫瘍抑制作用が注目されるようになった。また TGF- β は組織の線維化を強く促進する。さらに最近になって、TGF- β は上皮細胞を間葉系細胞に分化させる作用 (EMT, epithelial-

mesenchymal transition) を持つことが明らかとなり、TGF- β の研究は新たな展開を迎えている。

TGF- β には構造の類似した因子が数多く見られ、哺乳類にはアクチビンや骨形成因子 (BMP, bone morphogenetic protein) など三三種類の TGF- β ファミリーの因子が同定されている。TGF- β ファミリーは次のような特徴がある。

(1) TGF- β ファミリーの因子は多彩な作用を持ち、がんの進展においても、細胞増殖抑制作用などに見られるような腫瘍抑制因子としての側面と、EMT や線維化促進による腫瘍促進因子としての側面との両方の作用を持つ。

(2) TGF- β ファミリーの因子は二種類のセリンスレオニン・キナーゼ型受容体に結合し、Smad と呼ばれる特徴的なシグナル分子が主たるシグナルを伝達する。多くのがん遺伝子やがん抑制遺伝子が TGF- β ファミリーのシグナル調節分子として働いている。

1. 潜在型 TGF- β 複合体の構造の解明

TGF- β は活性を持たない潜在型の複合体として産生され、その作用の発現には活性化のステップが必要である。宮園氏は一九八八年に血小板抽出液から潜在型 TGF- β 複合体を純化し、潜在型 TGF- β 複合体が TGF- β 以外に TGF- β -前駆体のアミノ末端部分 (LAP,

latency associated peptide) と LTBP (latent TGF- β binding protein) という新たな分子を含むことを発見した。さらに同氏は LTBP が細胞外マトリックスの構成成分として機能することや、LTBP が潜在型 TGF- β の細胞外への放出や局在、活性化などに重要な働きをしていることを明らかにした。

2. TGF- β -I型受容体遺伝子ファミリーと BMP II型受容体の発見

TGF- β ファミリー因子はそれぞれ I型と II型と呼ばれる二種類の受容体に結合し、シグナルを伝達する。宮園氏は新たなセリン/スレオニン・キナーゼ受容体を六種類クローニング (ALK-1~6と命名) し、そのうち ALK-5 が TGF- β の I型受容体であることを一九九三年に明らかにした。さらに BMP など TGF- β ファミリーの他の因子に対する I型受容体遺伝子群や BMP の II型受容体を次々と同定し、その結果、哺乳類における TGF- β 関連分子の受容体システムのほぼ全貌が明らかとなった。

BMP 受容体の同定は、その後の BMP の多彩な作用の発見へとつながった。二〇〇〇年以降、BMP II型受容体の異常が原発性肺高血圧症の原因となること、ALK-2 遺伝子の恒常活性化型変異が進行性骨化性線維異形成症の原因となることなどがその後の研究で明らかとなったことから、同氏のこの分野における貢献の大きさがうか

がえる。

3. TGF- β ファミリーの細胞内のシグナル伝達経路の解明

TGF- β ファミリーの因子のシグナルは主として Smad と呼ばれる因子群を介して伝達される。哺乳類では八種類の Smad が同定されているが、宮園氏らは一九九七年に Smad はその機能から三つのタイプ、すなわち R-Smad, Co-Smad, I-Smad に分類されることを提唱した。R-Smad は I型受容体によって活性化された後、Co-Smad と複合体を形成し、その複合体が核内へ移行してさまざまな転写因子や転写共役因子と結合することによって、標的となる遺伝子の転写を調節する。Smad 複合体と結合する転写因子として、例えば Runx2 が BMP 特異的な R-Smad と結合し、骨形成の促進に関与することを同氏らは報告している。

宮園氏は I-Smad の一つである Smad6 を発見し、I-Smad が活性化された受容体と結合することによって R-Smad によるシグナルを抑制することを発見した。I-Smad は TGF- β や BMP による刺激でその発現が増加し、負のフィードバックシステムによって TGF- β や BMP のシグナルを制御するシグナル調節分子である。

4. TGF- β による上皮-間葉分化転換とがん幹細胞の研究

TGF- β は上皮細胞に作用して EMT を促進する。宮園氏は EMT に関与する重要な転写因子である Snail の発現誘導には TGF- β とがん遺伝子 Ras のシグナルとの協調作用が重要であることを示した。さらに乳がん細胞の転移モデルでは TGF- β シグナルを遮断すると EMT が抑制され、転移が抑えられることを明らかにした。

がん幹細胞は腫瘍を構成する細胞群の元となる細胞である。宮園氏は TGF- β が Sox4 の発現を通じて Sox2 の発現を誘導することで脳腫瘍幹細胞の未分化性を維持するのを見出した。すでに TGF- β の阻害剤が開発され、臨床試験が開始されていることから、同氏の発見によりがん幹細胞を標的とした新たながん治療法の開発の道が開かれるものと期待される。

主要な著書・論文目録

【原著論文】

1. Miyazono, K., Hellman, U., Wernstedt, C., and Heldin, C.-H. (1988) Latent high molecular weight complex of transforming growth factor β 1: Purification from human platelets and structural characterization. *J. Biol. Chem.* 263, 6407–6415.
2. Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (1989) Role for carbohydrate structures in TGF- β 1 latency. *Nature* 338, 158–160.
3. Miyazono, K., Olofsson, A., Colosetti, P., and Heldin, C.-H. (1991) A role of the latent TGF- β 1-binding protein in the assembly and secretion of TGF- β 1. *EMBO J.* 10, 1091–1101.

4. Franzén, P., ten Dijke, P., Ichijo, H., Yamashita, H., Schultz, P., Heldin, C.-H., and Miyazono, K. (1993) Cloning of a TGF β type I receptor that forms a heteromeric complex with the TGF β type II receptor. *Cell* 75, 681–692.
5. ten Dijke, P., Yamashita, H., Ichijo, H., Franzén, P., Laino, M., Miyazono, K., and Heldin, C.-H. (1994) Characterization of type I receptors for transforming growth factor- β and activin. *Science* 264, 101–104.
6. ten Dijke, P., Yamashita, H., Sampath, T.K., Reddi, A.H., Estevez, M., Riddle, D.L., Ichijo, H., Heldin, C.-H., and Miyazono, K. (1994) Identification of type I receptors for osteogenic protein-1 and bone morphogenetic protein-4. *J. Biol. Chem.* 269, 16985–16988.
7. Yamashita, H., ten Dijke, P., Huylebroeck, D., Sampath, T.K., Andries, M., Smith, J.C., Heldin, C.-H., and Miyazono, K. (1995) Osteogenic protein-1 binds to activin type II receptors and induces certain activin-like effects. *J. Cell Biol.* 130, 217–226.
8. Rosenzweig, B.L., Imamura, T., Okadome, T., Cox, G.N., Yamashita, H., ten Dijke, P., Heldin, C.-H., and Miyazono, K. (1995) Cloning and characterization of a human type II receptor for bone morphogenetic proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92, 7632–7636.
9. Ichijo, H., Nishida, E., Irie, K., ten Dijke, P., Saitoh, M., Moriguchi, T., Takagi, M., Matsumoto, K., Miyazono, K., and Gotoh, Y. (1997) Induction of apoptosis by ASK1, a mammalian MAPKKK that activates SAPK/JNK and p38 signaling pathways. *Science* 275, 90–94.
10. Imamura, T., Takase, M., Nishihara, A., Oeda, E., Hanai, J.-i., Kawabata, M., and Miyazono, K. (1997) Smad6 inhibits signaling by the TGF- β superfamily. *Nature* 389, 622–626.
11. Kawabata, M., Inoue, H., Hanyu, A., Imamura, T., and Miyazono, K. (1998) Smad proteins exist as monomers in vivo and undergo homo- and hetero-oligomerization upon activation by serine/threonine kinase receptors. *EMBO J.*

- 17, 4056–4065.
12. Akiyoshi, S., Inoue, H., Hamai, J.-i., Kusanagi, K., Nemoto, N., Miyazono, K., and Kawabata, M. (1999) c-Ski acts as a transcriptional co-repressor in TGF- β signaling through interaction with Smads. *J. Biol. Chem.* 274, 35269–35277.
13. Ebisawa, T., Fukuchi, M., Murakami, G., Chiba, T., Tanaka, K., Imamura, T., and Miyazono, K. (2001) Smurf1 interacts with transforming growth factor- β type I receptor through Smad7 and induces receptor degradation. *J. Biol. Chem.* 276, 12477–12480.
14. Hanyu, A., Ishidou, Y., Ebisawa, T., Shimamuki, T., Imamura, T., and Miyazono, K. (2001) The N-domain of Smad7 is essential for specific inhibition of transforming growth factor- β signaling. *J. Cell Biol.* 155, 1017–1028.
15. Watabe, T., Nishihara, A., Mishima, K., Yamashita, J., Shimizu, K., Miyazawa, K., Nishikawa, S., and Miyazono, K. (2003) TGF- β receptor kinase inhibitor enhances growth and integrity of embryonic stem cell-derived endothelial cells. *J. Cell Biol.* 163, 1303–1311.
16. Koinuma, D., Shinozaki, M., Komuro, A., Goto, K., Saich, M., Hanyu, A., Ebina, M., Nukiwa, T., Miyazawa, K., Imamura, T., and Miyazono, K. (2003) Arkadia amplifies TGF- β superfamily signaling through degradation of Smad7. *EMBO J.* 22, 6458–6470.
17. Maeda, S., Hayashi, M., Komiya, S., Imamura, T., and Miyazono, K. (2004) Endogenous TGF- β signaling suppresses maturation of osteoblastic mesenchymal cells. *EMBO J.* 23, 552–563.
18. Kano, M.R., Bae, Y., Iwata, C., Morishita, Y., Yashiro, M., Oka, M., Fujii, T., Komuro, A., Kiyono, K., Kamimishi, M., Hirakawa, K., Ouchi, Y., Nishiyama, N., Kataoka, K., and Miyazono, K. (2007) Improvement of cancer-targeting therapy using nanocarriers for intractable solid tumors by inhibition of TGF- β signaling. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 104, 3460–3465.
19. Ikushima, H., Komuro, A., Isegaya, K., Shinozaki, M., Hellman, U., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2008) An Id-like molecule, HHM, is a synexpression group-restricted regulator of TGF- β signaling. *EMBO J.* 27, 2955–2965.
20. Saito, R.A., Watabe, T., Horiguchi, K., Koyama, T., Saich, M., Negase, T., and Miyazono, K. (2009) Thyroid transcription factor-1 inhibits transforming growth factor- β -mediated epithelial-to-mesenchymal transition in lung adenocarcinoma cells. *Cancer Res.* 69, 2783–2791.
21. Komuro, A., Yashiro, M., Iwata, C., Morishita, Y., Johansson, E., Matsumoto, Y., Watabe, A., Aburatani, H., Miyoshi, H., Kiyono, K., Shirai, Y., Suzuki, H.I., Hirakawa, K., Kano, M.R., and Miyazono, K. (2009) Diffuse-type gastric carcinoma: Progression, angiogenesis, and transforming growth factor- β signaling. *J. Natl. Cancer Inst.* 101, 592–604.
22. Suzuki, H.I., Yamagata, K., Sugimoto, K., Iwamoto, T., Kato, S., and Miyazono, K. (2009) Modulation of microRNA processing by p53. *Nature* 460, 529–533.
23. Ikushima, H., Todo, T., Ino, Y., Takahashi, M., Miyazawa, K., and Miyazono, K. (2009) Autocrine TGF- β signaling maintains tumorigenicity of glioma-initiating cells through Src-related HMG-box factors. *Cell Stem Cell* 5, 504–514.
24. Kiyono, K., Suzuki, H.I., Matsuyama, H., Morishita, Y., Komuro, A., Kano, M.R., Sugimoto, K., and Miyazono, K. (2009) Autophagy is activated by TGF- β and potentiates TGF- β -mediated growth inhibition in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 69, 8844–8852.

【総論・雑論】

1. Heldin, C.-H., Miyazono, K., and ten Dijke, P. (1997) TGF- β signalling from cell membrane to nucleus through Smad proteins. *Nature* 390, 465–471.
2. Miyazono, K., ten Dijke, P., and Heldin, C.-H. (2000) TGF- β signaling by

3. Smad proteins. *Adv. Immunol.* 75, 115–157.
3. Derynck, R. and Miyazono, K. eds. (2008) *The TGF- β Family*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, pp. 1–1114.
4. Ikushima, H, and Miyazono, K. (2010) TGF- β signalling: a complex web in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer* 10, 415–424.
5. Miyazono, K., Kamiya, Y., and Morikawa, M. (2010) Bone morphogenetic protein receptors and signal transduction. *J. Biochem.* 147, 35–51.