Cancer biology and new seeds

Hippo経路を標的としたがん治療戦略のパラダイムシフト

A paradigm shift for Hippo-targeted cancer therapy

諸石 寿朗
Toshiro Moroishi
米国カリフォルニア大学サンディエゴ校薬理学講座・ムアーズがんセンター研究員

SUMMARY

Hippo経路は器官発生および幹細胞の生物学・組織再生，また，がん化に重要な役割を担うシグナル伝達系として近年注目を集めてきた。この経路は細胞自律的に器官の大きさを抑制するため，ヒトにおいて“がん抑制シグナル”として働くと考えられている。われわれは，正常細胞のがん化を防ぐHippo経路が，驚いたことにがん細胞においてはむしろ宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制していることを発見した。本稿では，がんにおけるHippo経路の役割に関して概説し，さらに，がん免疫療法における新たな創薬標的としてのHippo経路の可能性について論じる。

The Hippo pathway has attracted attention in recent years as being strongly involved in organ development, stem cell biology, regeneration, and tumorigenesis. Because the Hippo pathway limits organ size in a cell-autonomous and organ-intrinsic manner, it is considered to be a tumor suppressor pathway in humans. Recently, we have made an unexpected and exciting discovery that, while the Hippo pathway prevents tumorigenesis in normal cells, in cancer cells the pathway suppresses the host anti-tumor immune responses. In this review, the role of the Hippo pathway in cancer, as well as the therapeutic potential of targeting the Hippo pathway for cancer immunotherapy, is discussed.

KEY WORDS
- Hippo経路 Hippo pathway
- 免疫原性 immunogenicity
- がん免疫療法 cancer immunotherapy
- 細胞外小胞 extracellular vesicles
- インターフェロン応答 interferon response

はじめに

多細胞生物における器官発生やその大きさの制御，および構築した組織の動的恒常性を維持する原理の理解は，生物学における本質的な課題の1つである。Hippo経路はショウジョウバエの遺伝学的モザイク解析法によって発見されたシグナル伝達系で，器官の発生や大きさを制御する進化的に保存されたシグナルとして注目を集めてきた[1]。この経路の中心は上流のキナーゼカスケードおよび下流の転写ユニットから構成される[2]（**図1**）。Hippo経路がオンになると，LATS1／2が上流キナーゼのMST1／2またはMAP4Kファミリーキナーゼ（MAP4K1～7）によりリン酸化され活性化する。活性化したLATS1／2はHippo経路において転写を制御する機能を担う転写共役因子YAP／TAZをリン酸化し，このリン酸化によりYAP／TAZは細胞質に局在し（または分解され），不活性化される。逆に，LATS1／2が不活性化した（Hippo経路がオフになった）場合には，YAP／TAZは脱リン酸化され核に局在し，TEADファミリー転写因子（TEAD1～4）と結合してその転写を活性化する。すなわち，Hippo経路の主な役割はLATS1／2キナーゼの活性化とYAP／TAZの抑制，および，それによる転写の抑制である。Hippo経路の活性に影響を与える上流のシグナルとしては，細胞接着や細胞極性[3]，細胞外シグナル[4]，機械的要因（メカノシグナル）[5]，ストレス応答[6]，代謝・栄養シグナル[7]など多くのものが知られている。一方，Hippo経路によって制御される生物学もまた多岐に及び，細胞の増殖や分化，遊走などを制御する。したがって，Hippo経路は種々のシグナルを統合することで細胞が置かれた状況を判断し，細胞運命を決定する役割を担っていると考えられる。

Hippo経路の構成因子として最初に明らかになったのは，1995年に細胞増殖を抑制するキナーゼとして発見されたWarts（哺乳類ホモログはLATS1／2）であった[8)9)]。しかしながら，当時Wartsがどのように細胞増殖を抑制するのか，またどのような制御を受けるのかといった分子メカニズムは全く不明のままであった。8年後の2003年にHippo経路

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.