

Hippo-YAP/TAZシグナル伝達経路

仁科 博史

東京医科歯科大学難治疾患研究所 発生再生生物学分野 教授

1990年代、p53やRbに次ぐ新たながん抑制関連遺伝子を探るため、ショウジョウバエを用いた遺伝学的スクリーニングが行われた¹⁾。その結果、Hippoを含む複数のがん抑制遺伝子が単離され、2003年にがん抑制シグナルとしてHippoシグナル伝達経路が同定された(図1)。Hippo経路は、セリン/スレオニンキナーゼであるHippoとWarts、アダプター分子であるSalvadorとMatsの4種類の蛋白質から構成され、転写共役因子Yorkieを標的分子としてリン酸化する。リン酸化されたYorkieは14-3-3と結合して細胞質に局在化

する。一方、非リン酸化型のYorkieは核へ移行し、転写因子Scallopedと結合し、細胞周期制御因子Cyclin Eや細胞死制御因子DIAP1、microRNAであるbantamなどの発現を誘導し、細胞増殖と細胞死を制御する。すなわち、“Hippo経路は、Yorkieの細胞質-核間の局在制御を介して、細胞数を制御することで、組織や器官のサイズを調節する。”

Hippo経路は脊椎動物においても保存されているが、パラログの存在により、ショウジョウバエと比較して構成因子の数が格段に多くなっている(図2)。脊椎動物のHippoホモログはMst1とMst2、SalvadorホモログはSalvador1(別名WW45)、WartsホモログはLats1とLats2、MatsホモログはMob1AとMob1Bである。Yorkieホモログは、YAPとそのパラログのTAZである。Hippo経路によってリン酸化されたYAP/TAZは14-3-3、AMOT、ZO-1、PTPN14と結合し、細胞質に局在する。また、リン酸化されたYAP/TAZはユビキチン化され分解されることも報告されている。一方、Hippo経路が不活性化状態になると、YAP/TAZは核内に移行し、転写因子TEAD1/2/3/4、p73、RUNX、TBX5、SMAD、PAX3などと複合体を形成し、CTGF、Birc2/5、AREG、FGF1、MCL1遺伝子などの転写を誘導する。

Hippo経路の上流シグナルについては、細胞間接着刺激や、リゾホスファチジン酸(LPA)およびスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)をリガンドとするG蛋白質共役型受容体(GPCR)が知られている²⁾。興味深いことに、細胞外環境からの力学刺激がアクチン骨格系(F-アクチン)の制御を介して、YAP/TAZを活性化することも報告された(図3)³⁾⁴⁾。また最近になって、YAPが逆にF-アクチンを制御し、細胞張力や組織配

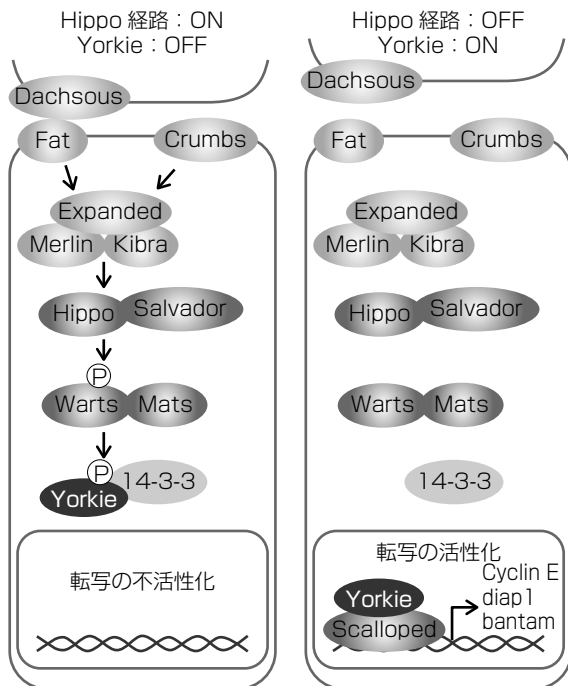


図1 ショウジョウバエのHippo-Yorkie経路

Hippo経路が活性化状態では、Yorkieはリン酸化され、14-3-3と結合して細胞質に局在する。Hippo経路が不活性化状態では、Yorkieは核へと移行し、転写因子Scallopedと結合し、細胞増殖や細胞死の制御に関する遺伝子発現を誘導する。