



Title	低酸素応答シグナル伝達の制御による癌の増殖と転移の同時抑制
Author(s)	中山, 恒
Citation	癌と人. 2011, 38, p. 46-47
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/14792
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

低酸素応答シグナル伝達の制御による癌の増殖と 転移の同時抑制

中山 恒*

大気中に酸素は、およそ 21% 存在しています。私たちは呼吸により酸素を取り込み、エネルギーの産生などに利用します。ところが酸素分圧が低い所（例えば、高地）に行くと、効率的に酸素を取り込めなくなるために、呼吸や代謝を調節して低酸素環境に適応する必要があります。この時に起こる一連の生理応答は、低酸素応答と呼ばれます。低酸素環境は私たちの体内にも存在しています。血管から離れた組織や細胞では、酸素の供給が相対的に少なくなります。このような組織・細胞では低酸素応答が引き起こされて、恒常性の維持に働きます。

癌は様々な組織で生じ、その性質はしばしば異なります。その一方で、多くの癌細胞は高い増殖能を示します。腫瘍内では癌細胞の増殖に血管新生が追いつかず、一時的、もしくは、慢性的に低酸素環境が形成されます。癌細胞は、低酸素応答を効率的なエネルギー産生に利用したり、血管網を誘引しながら、増悪化していきます。低酸素環境は様々な種類の癌で認められるため、その解消は広く癌治療に適用可能な方法として期待されています。

遺伝子発現を介して低酸素応答を調節するのが、転写因子 Hypoxia-Inducible-Factor (HIF) です。HIF は低酸素環境で発現し、200 種類にもおよぶ遺伝子の発現を制御することから、低酸素応答の中心分子と位置づけられています。一方、近年 HIF 以外にも低酸素応答において重要な働きをするシグナル経路が明らかになってきました。mTOR 経路や NF- κ B 経路などがその例です。これらの経路は『HIF 非依存的経路』として注目されています。

癌の低酸素環境を解消することは、癌治療に

有効な手段の一つであると考えられます。実際に高気圧酸素療法により血中の酸素量を多くする手法が、放射線療法との組み合わせにより一定の成果をあげています。このように直接酸素分圧を高める方法の他にも、低酸素応答の細胞内シグナルを抑制することにより、癌細胞の生存に働く要素を消失させることも有効な手段であると考えられます。

低酸素コンプレックスは推定分子量 1000 kDa 以上の巨大なタンパク質複合体であり、低酸素応答シグナルに関わる様々な分子が含まれていることが予想されます。この複合体の形成を阻害して、広範にわたり低酸素応答を抑制できれば、効果の高い癌治療が期待できるかもしれません。私はこの複合体の働きを阻害する手法の確立をめざして、研究を展開しました。

低酸素コンプレックスに含まれているタンパク質をプロテオーム解析により同定したところ、膜タンパク質、核タンパク質、転写因子など、様々な分子が含まれていました。これらの分子のうち、複数回のスクリーニングで繰り返し同定されたタンパク質に着目して、その一次構造を比較しました。その結果、約 30 アミノ酸からなるよく保存された領域がこれらのタンパク質に存在していました。さらに、この領域は、低酸素コンプレックスの形成に必要な領域であることが明らかになりました。そこで、このアミノ酸配列と競合するようなペプチドを用いて、低酸素コンプレックスの形成阻害が可能か否かを検討しました。その結果、このペプチドを癌細胞株に強制発現させることにより、低酸素コンプレックスの形成を阻害することができました。一方で、特定のアミノ酸に変異を導

入したペプチドでは、阻害効果は失われました。したがって、この保存された領域がコンプレックスの形成に重要であることが判明しました。さらに、このペプチドは、量依存的に HIF-1 α の発現を減少させることも明らかになりました。これらの知見から、今回新たに同定したペプチドは、低酸素コンプレックスの形成と HIF 経路の活性を抑制できることが示されました。

癌治療において低酸素応答を阻害することの有効性は、これまでの研究から明らかにされてきました。HIF は低酸素応答の中心因子という位置づけから、その阻害薬の研究が盛んに進められています。HIF の発現や転写活性を阻害する化合物がこれまでに開発されてきましたが、十分な特異性が得られず治療に用いられるには至っていません。また、低酸素応答における HIF 非依存的経路の重要性も認識されてきました。私たちもマウスのメラノーマモデルを用いた研究から、HIF 非依存的経路が癌の増殖に、HIF 経路が癌の転移に重要な働きをし

ていることを明らかにしました。低酸素コンプレックスは、HIF 経路と HIF 非依存的経路の両方を制御していると考えられます。したがって、本研究のペプチドは両経路を阻害することにより、低酸素環境における癌の増殖と転移を同時に抑制することが可能になるのではないかと考えています。今後は、ペプチドに含まれるアミノ酸を絞り込み、より小さなペプチドを作成することで非特異的な効果を減少させるとともに、HIF 非依存的経路の内容を明らかにすることにより、ペプチドの作用機序を解明したいと思います。

最後になりましたが、本研究を展開するにあたり貴重な研究助成を賜りました大阪癌研究会にこの場を借りて深くお礼申し上げます。貴研究会のますますのご発展を心からお祈り申し上げます。

* 東京医科歯科大学難治疾患研究所
平成 21 年度一般学術研究助成金交付者