

〈9〉低酸素環境で生存する転移性乳癌の低酸素シグナル阻害による増殖と転移の同時抑制

東京医科歯科大学難治疾患研究所低酸素生物学研究室 中山 恒

低酸素応答は、低酸素下での生体の恒常性の維持に働く。一方で、低酸素応答は癌の悪性化にも関与する。Hypoxia Inducible Factor (HIF)は、低酸素応答で中心的な役割を担う転写因子である。HIF-1 α の高発現は転移性の乳癌でも認められ、その悪性化に働く。私たちは低酸素下で特異的に形成されるタンパク質複合体『低酸素コンプレックス』の解析を進めてきた。低酸素コンプレックスは HIF 経路および HIF 非依存的経路を制御して、代謝・細胞死抑制などに関与することをこれまでに明らかにしてきた。本研究では低酸素コンプレックスの形成阻害により、低酸素応答のシグナルを抑制し、癌の増殖・転移を抑制することをめざして展開した。

低酸素コンプレックスを構成する分子のアミノ酸配列の比較解析から、酸性アミノ酸が疎水性アミノ酸には含まれたモチーフが共通に存在することが明らかになった。そこで、このモチーフを含む約 70 アミノ酸からなるペプチドを発現するベクターを構築した。まず、ペプチドの強制発現が低酸素コンプレックス形成に及ぼす影響を、代表的な構成分子である PHD3-PRP19 の結合を解析することで検討した。その結果、ペプチドの発現量に依存して、複合体の形成阻害が認められた。一方、モチーフ内で高く保存されているアミノ酸を置換した変異体では、阻害効果が認められなかった。次に、このペプチドが HIF 経路に与える影響を、乳がん由来 MCF7 細胞で検討した。その結果、ペプチドの発現量増加により、HIF-1 α 、2 α の発現が共に抑制された。現在、このペプチドが癌細胞の増殖および転移にどのような効果を示すのか、さらなる検討を進めている。

乳癌をはじめとした様々な低酸素性の癌は、放射線療法や化学療法に耐性を示す。本研究で開発したペプチドを既存の療法と組み合わせることにより、より効果的な癌治療法に結びつくことが期待される。

参考文献

1. Qi J., Nakayama K., Cardiff R.D., et al. Siah2-dependent concerted activity of HIF&FoxA2 regulates formation of neuroendocrine phenotype & neuroendocrine prostate tumors. *Cancer Cell*, 18: 23-38, 2010.
2. Sato M., Sakota M., and Nakayama K. Human PRP19 interacts with prolyl-hydroxylase PHD3 and inhibits cell death in hypoxia. *Exp. Cell Res.*, 318: 2871-2882, 2010.
3. 中山 恒. 低酸素応答におけるエネルギー代謝調節. *The Lung Perspectives*, 19: 63-67, 2011.