



第 284 回 つくば分子生命科学セミナー

TSUKUBA MOLECULAR LIFE SCIENCE SEMINAR

演題：癌化と IGF/ROS/HIF

演者：井上 正宏 先生

大阪府立成人病センター研究所生化学部

日時：2009 年 2 月 27 日（金） 16:00～17:30

会場：臨床講義室 B

IGF (insulin-like growth factor) が癌化と密接に関係していることは広く知られている。そのメカニズムについては増殖促進や細胞死の回避で説明されてきた。我々は腓島特異的自然発癌マウスモデルを用いて、新たな IGF の癌化促進作用と制御のメカニズムを明らかにすることができたので紹介する。

Rip-Tag2 モデル (RipTag) はラットインスリンプロモーターの支配下に SV40-T antigen を強制発現させたトランスジェニックマウスで、腓ラ氏島に腫瘍が発生する。本モデルマウスの特徴として、正常細胞が多段階の変化（正常一過形成—血管新生—腫瘍）を経て悪性化することがあげられる。これまでに様々な遺伝子欠損マウスとの交配実験が行われ、腫瘍形成における各遺伝子の役割を遺伝学的に明らかにすることに貢献してきた。なかでも IGF シグナルが腫瘍形成に果たす役割が明らかにされている。すなわち、RipTag では正常から過形成にいたる病期において腓島の IGF2 発現が上昇し、Igf2 ノックアウトマウスとの交配の結果から IGF2 は初期病変を進行させるために必須であることが示されている (Christofori 1994 Nature)。一方、IGF2 の過剰発現マウスとの交配では病期の進行が促進しないのに対して、IGF1R 過剰発現マウスでは顕著に進行が促進することから、腓島発癌過程において IGF シグナルはレセプターレベルでの制御が律速になっていると考えられている (Lopez 2002 Cancer Cell)。最近、マウスにおいて IGF シグナル下流の AKT を恒常的に活性化するだけでも腓島に腫瘍が発生することが示された (Alliouachene 2008 JCI)。以上のように IGF シグナルが腓島の正常から過形成への病期進行に必須であることは明らかにされていたが、その分子メカニズムは不明であった。最近、AKT が活性化すると、ミトコンドリア呼吸の促進と、転写因子 FoxO の抑制による anti-oxidant の誘導不全によって細胞内の ROS (reactive oxygen species) レベルが上昇することが報告された (Nogueira 2008 Cancer Cell)。つまり、IGF による癌化促進に ROS が関与している可能性が浮かび上がってきた。

HIF (hypoxia inducible factor) は常酸素下では pVHL によるユビキチン化で分解をうけ、低酸素下でのみ蛋白の安定する転写因子である。細胞の低酸素下の転写応答では中心的な役割を担っている。一方、HIF は IGF 刺激によって常酸素下でも発現レベルが上昇するが、IGF シグナル下流の mTOR や MAPK の活性化により翻訳が亢進することに起因するとされている (Fukuda 2002 JBC)。また、HIF と ROS に関する興味深い関連が明らかにされている。すなわち、ROS は常酸素下で HIF の分解を抑制することで HIF の蛋白レベルを上昇させる。また、HIF は LDHA の活性化により乳酸の産生を促進したり、PDH の活性を阻害する PDK1 の活性化によってピルビン酸のミトコンドリアへの流入を阻害したりすることによってミトコンドリアの呼吸を抑制する。IGF によって誘導された HIF はミトコンドリア呼吸を抑制し、ミトコンドリア由来の ROS の産生を抑制している可能性があり、HIF は ROS の制御一般に深く関与している可能性がある。

以上から、IGF シグナルによりミトコンドリア呼吸が活性化し、それに伴う ROS の産生によって HIF が誘導されてミトコンドリア呼吸を抑制する、という制御ループの存在が予想される。IGF による発癌に ROS が関与し、HIF は ROS に起因する発癌の促進を抑制している可能性がある。今回我々は、細胞株を用いて IGF シグナルの活性化により ROS が発生すること、HIF が ROS の産生を抑制する結果を得た。同時に、RipTag では Hif-1 α 、Hif-1 β のノックアウトマウスとの交配で癌化初期の進行が促進すること、抗酸化剤 NAC (N-acetyl cysteine) が Hif-1 α ノックアウトマウスで見られた初期発癌の促進を抑制することなど、癌化における IGF/ROS/HIF 制御関連を in vivo で示すことができたので紹介する。

連絡先：筑波大学基礎医学系 大根田 修

TEL: 853-2938 Email oohneda@md.tsukuba.ac.jp

【筑波分子医学協会 (TSMM) 主催】 HP <http://www.md.tsukuba.ac.jp/public/tsmm/>

セミナー担当 筑波大学基礎医学系 塩見健輔