



東北大学



2012年7月10日
東北大学大学院医学系研究科
東北大学医学系グローバルCOE
東京大学先端科学技術研究センター
国立がん研究センター

がん細胞の悪性化をもたらす代謝制御メカニズムを発見

同化反応促進メカニズムから見える新たながんの治療戦略

東北大学大学院医学系研究科ラジオアイソトープセンターの本橋ほづみ准教授は、同医化学分野の光石陽一郎博士、田口恵子助教、山本雅之教授、東京大学先端科学技術研究センターの油谷浩幸教授、国立がん研究センター研究所がんゲノミクス研究分野の柴田龍弘分野長の研究グループとともに、がん細胞の悪性化をもたらす代謝制御メカニズムを発見しました。正常細胞の中で酸化ストレス応答を担う制御タンパク質 Nrf2 が、がん細胞の中では糖やアミノ酸の代謝を変化させることにより、がん細胞の増殖を促進することを突き止めました。がん細胞は活発に増殖するために、細胞構造の材料となるタンパク質、脂質、核酸を大量に合成しています。この代謝制御の仕組みを解明することは、抗がん治療に直結すると期待され、注目を集めています。今回の研究結果は、がん細胞の増殖や悪性化を支える代謝制御メカニズムの一端を解明したものであり、がん細胞の性質を理解する上で重要な発見です。本研究成果は、米国の学術誌 *Cancer Cell* の7月10日号に掲載されます。

【研究内容】

背景

1980年代以降、がんは日本人の死因の第一位です。とりわけ肺がんによる死亡率はがんの中でも特に高く、男性では第1位、女性では大腸がんについて第2位となっています。手術療法、化学療法、放射線療法などの治療法の進歩にもかかわらず、肺がんの5年生存率は他のがんに比較して低迷しています。これまでに、国立がん研究センター並びに東北大学は世界に先駆けて、転写因子 Nrf2 が非小細胞性肺がんを高頻度に活性化型変異を起こしていることを報告しました。また、Nrf2 が強く発現している肺がん症例では、予後が極めて不良であることが両機関を含めた複数の施設から報告され、肺がんの悪性化を担っているタンパク質の一つが Nrf2 であることが明らかにされました。また、肺がん以外でも食道がんや胆嚢がんなどで、Nrf2 が異常に安定化して核内に蓄積している症例が多数発見されています。

Nrf2 は、本来、酸化ストレス応答や異物代謝などの生体防御機構で中心的な役割を果たしている転写因子です（図1）。通常状態では、Nrf2 タンパク質は細胞質で常に分解されており、その存在はほとんど検出できません。一方、細胞が酸化ストレスや毒物などに曝露されると、安定化して核内に蓄積し、DNA に結合して生体防御に重要な遺伝子群を活性化します。その結果、抗酸化タンパク質や解毒酵素が誘導されて、細胞の障害は最小限にとどめられます。Nrf2 ががん細胞の悪性化に働くメカニズムとして、従来、がん細胞で Nrf2 が恒常的に安定化すると、生体防御遺伝子群が常に活性化され、その結果、がん細胞は抗がん剤や放射線照射に対する抵抗性を獲得するものと理解されてきました。しかし、Nrf2 が高いレベルで発現しているがん細胞では、細胞の増殖そのものが亢進していることも観察されており、このことも Nrf2 のがん細胞での働きと理解されてきましたが、これまでそのメカニズムは不明でした。

今回の発見

Nrf2 が肺がん細胞において活性化する遺伝子を網羅的に調べたところ、グルコースの代謝、グルタミンの代謝に関与する酵素群の遺伝子が直接 Nrf2 により活性化されることがわかりました。グルコースの代謝経路のうち、ペントースリン酸経路を触媒する主要な 4 酵素が Nrf2 の標的遺伝子となっていました。また、グルタミンの代謝経路のうち、これまで知られていたグルタチオン合成に関わる酵素に加えて、グルタミンから乳酸を生成する経路の酵素も Nrf2 により直接制御されていることがわかりました。

肺がん細胞において Nrf2 が代謝の流れにどのような影響を与えているかを調べると、Nrf2 は核酸合成とグルタチオン合成を強力に促進することがわかりました。これらはいずれも細胞の増殖にとって有利な同化反応です。すなわち、Nrf2 はグルコースを核酸合成へ、グルタミンをグルタチオン合成へと向かわせることで、細胞増殖に有利な代謝を実現していることがわかりました（図 2）。

こうした Nrf2 の代謝への影響は、増殖が盛んな細胞において特に強く認められることがわかりました。増殖していない細胞では、Nrf2 は主として酸化ストレス応答、解毒代謝機能を担っていますが、増殖を促進する刺激が細胞に作用すると Nrf2 の機能が強まり、その結果、Nrf2 はグルコースやグルタミンの代謝の流れを改変する作用を発揮できるようになることがわかりました。さらに、Nrf2 機能の亢進は、逆に、増殖シグナルの増幅をもたらし、Nrf2 機能と増殖シグナルとの間の正のフィードバック機構が細胞増殖をさらに促進していると考えられました（図 3）。

意義

20 世紀初頭にオットー・ワールブルグは、がん細胞が正常の細胞とは異なる特徴的な代謝様式を用いていることを発見し、その代謝様式はワールブルグ効果と呼ばれています。最近ではこれに加えて、がん遺伝子の活性化、もしくは、がん抑制遺伝子の欠落がもたらす特異な代謝経路が次々と報告されており、抗がん剤の標的として代謝酵素が注目されています。ペントースリン酸経路は、核酸の合成に必須の代謝経路であるにも関わらず、がん細胞におけるその促進機構は不明でした。本研究成果は、その直接の活性化因子が Nrf2 であることを明らかにしたものです。

また、酸化ストレス応答を担うはずの Nrf2 が、細胞の増殖刺激存在下において、代謝経路の改変をもたらして増殖を促進するという、がん細胞の悪性化メカニズムの新しい局面が明らかになりました。さらに、Nrf2 の機能亢進と増殖シグナルとの間に存在する正のフィードバックの発見は、Nrf2 を高発現するがんに対する、より効果的な治療戦略の開発に道を拓くものです。

なお、本研究は、文部科学省 科学研究費補助金 新学術領域研究 計画研究課題「転写環境制御による代謝応答と酸化ストレス応答のクロストーク」（研究代表者：本橋ほづみ、研究期間：2011 年度～2015 年度）、独立行政法人科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業チーム型研究（CREST）「炎症の慢性化機構の解明と制御に向けた基盤技術の創出」研究領域（研究総括：宮坂昌之 大阪大学 大学院医学系研究科 教授）における研究課題「環境応答破綻がもたらす炎症の慢性化機構と治療戦略」（研究代表者：山本雅之、研究期間：2011 年度～2016 年度）の支援を受けて行われたものです。

図1. 転写因子 Nrf2 の働き

正常細胞において、Nrf2 は、通常、細胞質で分解されているが、酸化ストレスなどの刺激により安定化して核内へ移行する。これにより細胞はストレスに対する抵抗性を獲得する。ある種のがん細胞では、Nrf2 が恒常的に安定化して核内に蓄積しており、がん細胞の悪性化に貢献している。

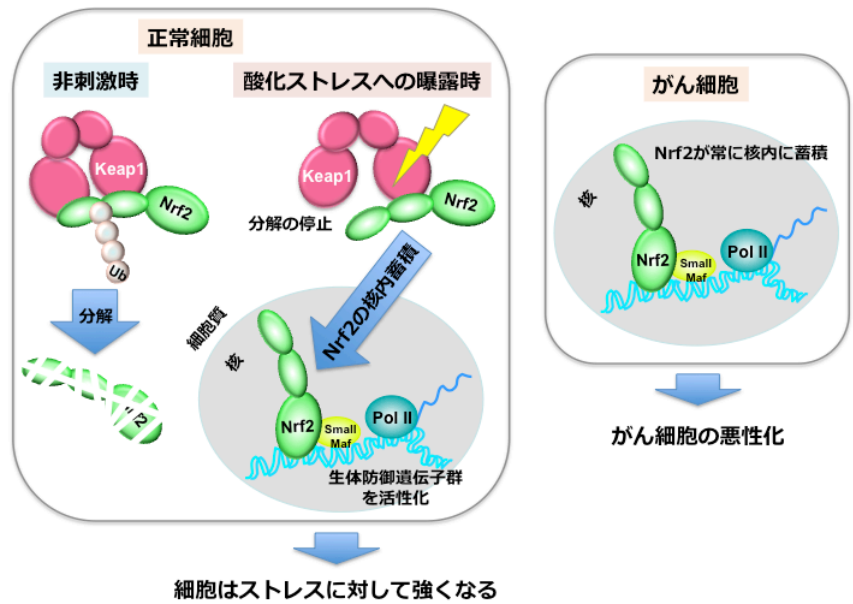


図2. がん細胞において Nrf2 がもたらす代謝への影響

増殖していない細胞において、Nrf2 は主としてストレス応答を担っているが、がん細胞を含む増殖中の細胞では、グルコースやグルタミンの代謝に大きく影響を及ぼし、同化反応を促進する。

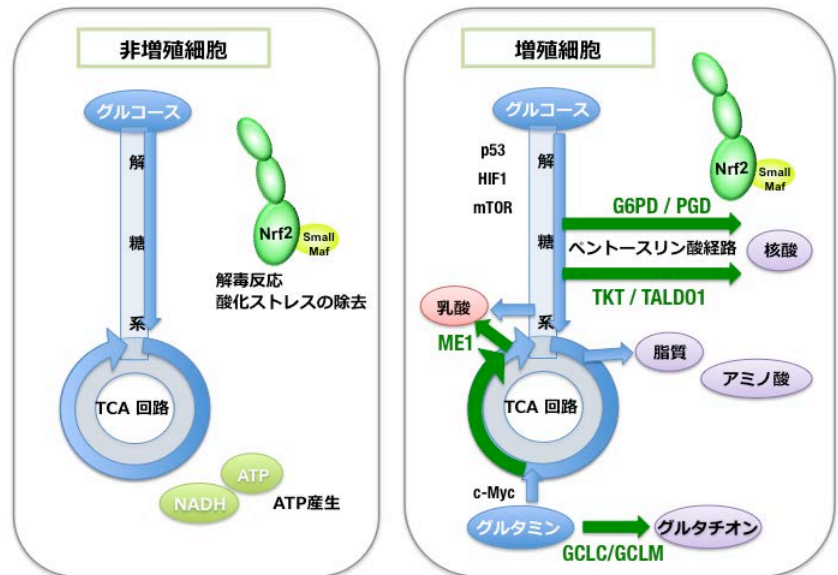
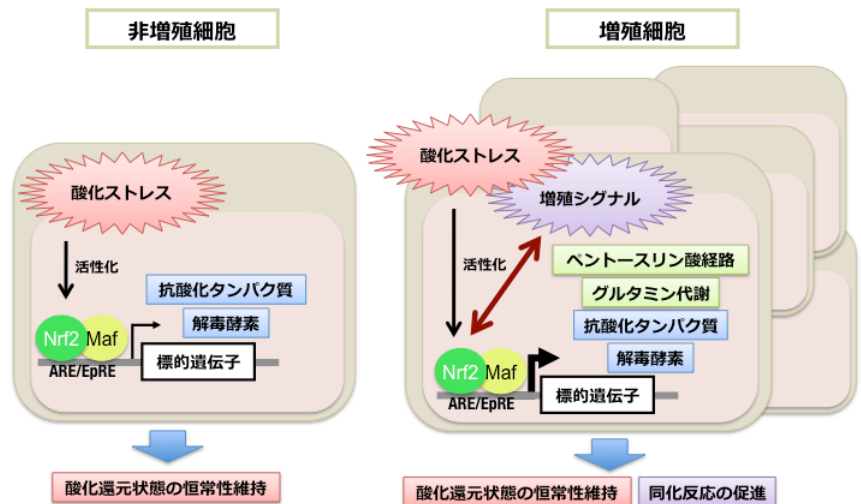


図3. がん細胞における Nrf2 と増殖シグナルの正のフィードバック

細胞増殖を促進するシグナルの存在下では Nrf2 の機能が増強される。これにより、Nrf2 は、ストレス応答に加えて、代謝に影響を及ぼすようになる。また、Nrf2 の機能亢進が増殖シグナルをさらに増強するという正のフィードバックにより、細胞の増殖はさらに促進される。



【用語説明】

転写因子：DNA に直接結合して、遺伝子からメッセンジャーRNA を合成する転写反応を促進するタンパク質。

ペントースリン酸経路：グルコースから、核酸の構成分子であるリボースを産生する代謝経路。通常、グルコースが呼吸の基質として利用される場合は、解糖系、TCA 回路を経て、水と二酸化炭素になり、同時に生体のエネルギー通貨といわれる ATP を合成する。ペントースリン酸経路は、解糖系の途中から分かれる代謝経路である。

グルタチオン：システイン、グルタミン、グリシン、という3つのアミノ酸からできている分子で、生体内の適切な酸化還元状態の維持に重要な働きを担っている。

同化反応：糖やアミノ酸などの簡単な物質から複雑な生体構成分子を合成する反応。

【論文題目】

Nrf2 redirects glucose and glutamine into anabolic pathways in metabolic reprogramming

「転写因子 Nrf2 はグルコースとグルタミンの代謝を改変して同化反応を促進する」

掲載予定誌： Cancer Cell 22, 1–14, July 10, 2012.

(お問い合わせ先)

東北大学大学院医学系研究科ラジオアイソトープセンター

准教授 本橋 ほづみ

電話番号：022-717-8088

Eメール：hozumim@med.tohoku.ac.jp

(報道担当)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

長神 風二 (ながみ ふうじ)

電話番号：022-717-7908

ファックス：022-717-8187

Eメール：f-nagami@med.tohoku.ac.jp

東京大学先端科学技術研究センター 広報・情報室

電話番号：03-5452-5137

Eメール：press@rcast.u-tokyo.ac.jp

独立行政法人国立がん研究センター 広報室

電話番号：03-3542-2511

ファックス：03-3542-2545

Eメール：ncc-admin@ncc.go.jp