



東北大学



報道機関各位

平成 24 年 7 月 10 日

国立がん研究センター  
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

## がん細胞の悪性化をもたらす代謝の制御機構を発見 同化反応促進の機序解明から見える新たながんの治療戦略の可能性

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らは、がん細胞の悪性化をもたらす新たな代謝制御機構を発見しました。正常細胞の中で酸化ストレス応答を担うタンパク質 Nrf2 が、がん細胞の中では糖・アミノ酸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。この結果は、がん細胞の悪性化過程を理解する上で重要な発見です。本研究成果は、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、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との共同研究によるもので、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 1 位であり、とりわけ肺がんによる死亡率は男女ともに高く、男性で第 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、治療法の進歩にもかかわらず、肺がんの 5 年生存率は、胃がん、大腸がん、乳がんなどに比較して低迷しています。これまで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 であることが解明されてきました。また、肺がん以外でも食道がんや胆のうがんなどで、Nrf2 が異常に安定化して核内に蓄積している症例がみつかっています。

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)。通常の状態では、Nrf2 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が、細胞が酸化ストレスや毒物に曝露されると、Nrf2 は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。したがって、Nrf2 ががん細胞で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し、治療が困難になると理解されてきました。しかし、Nrf2 が高発現しているがん細胞では、細胞増殖そのものが亢進していることが観察されており、その理由は不明でした。

#### 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な 4 つの酵素が Nrf2 の標的遺伝子となっていました。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もわかりました。

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 の活性化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 機能の亢進は増殖シグナルの増幅も誘導し、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、がん細胞の悪性化機構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 は恒常的に細胞質で分解されているが、酸化ストレス暴露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。

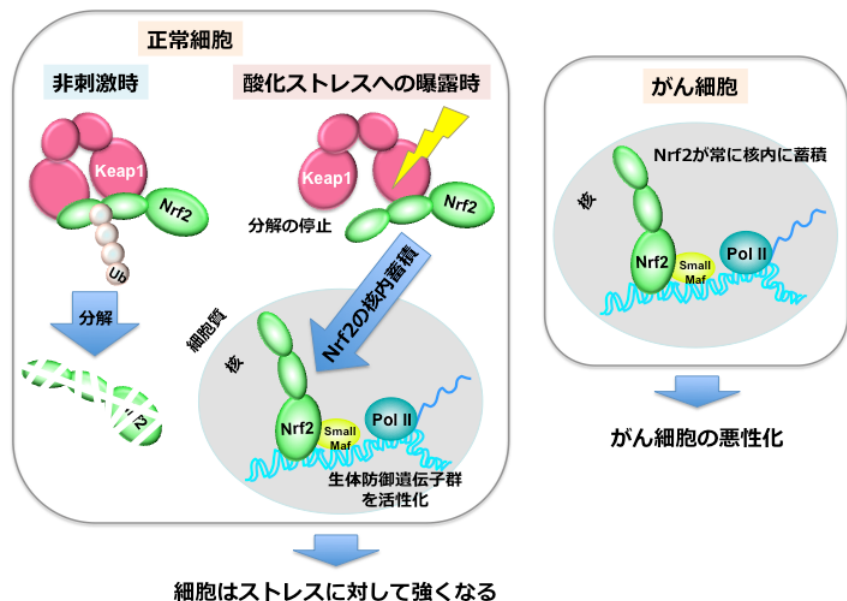


図2. がん細胞において Nrf2 がもたらす代謝への影響

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。

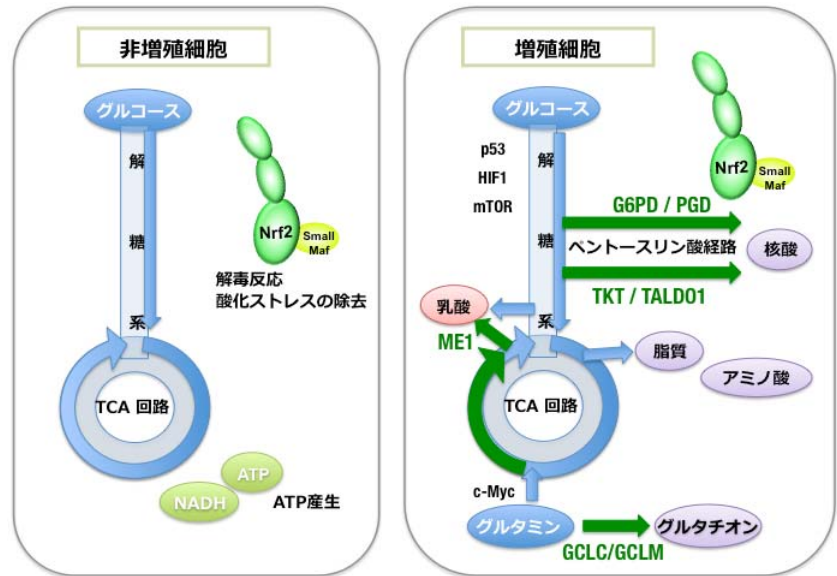
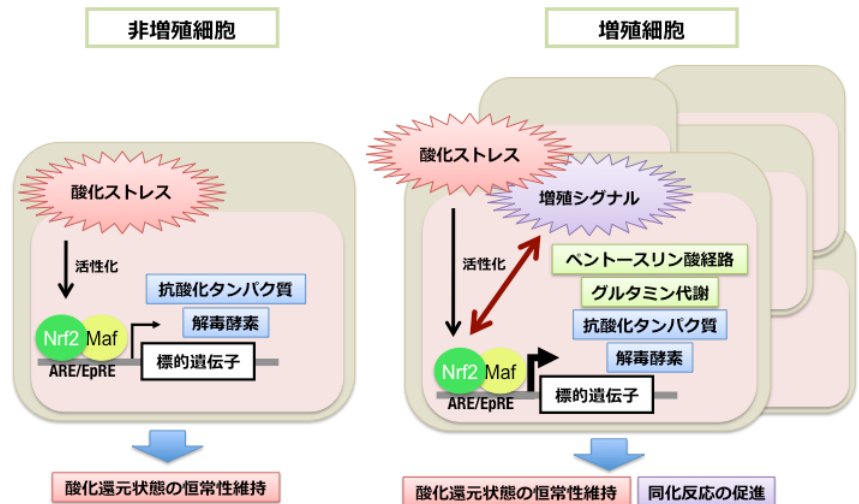


図3. がん細胞における Nrf2 と増殖シグナルの正のフィードバック

細胞増殖を促進するシグナルの存在下では Nrf2 の機能が強化される。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)

独立行政法人国立がん研究センター  
がんゲノミクス研究分野  
分野長 柴田 龍弘 (しばた たつひろ)  
電話番号 : 03-3542-2511 (内線 3123)  
ファックス : 03-3547-5137  
Eメール : tashibata @ ncc. go. jp

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)

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 (代表)  
ファックス : 03-3542-2545  
Eメール : ncc-admin @ ncc. go. jp

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