

## 浸潤性悪性癌の放射線抵抗性の根本メカニズムを発見

～浸潤性と放射線耐性を同時に抑制する新たな薬剤や治療法開発に期待～

### ポイント

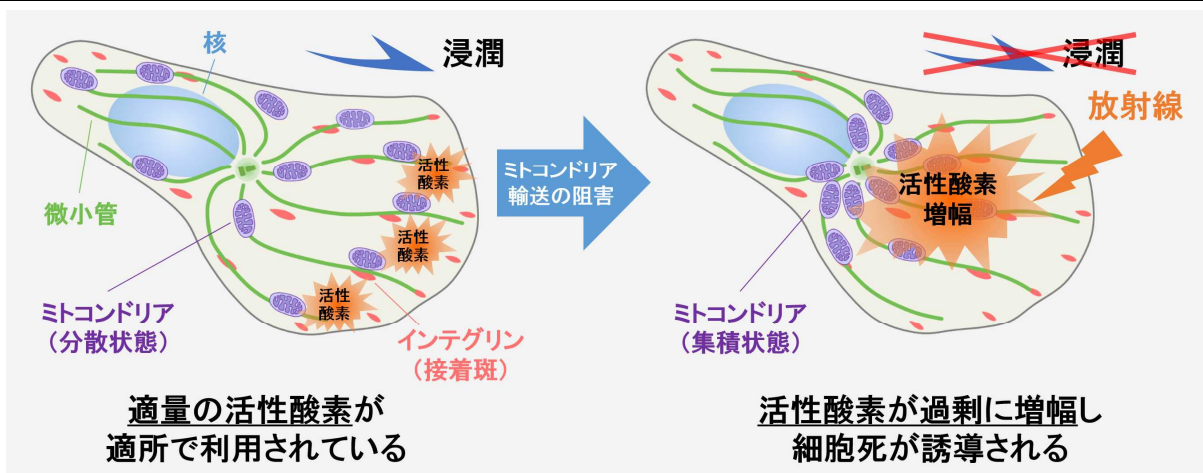
- ・ミトコンドリアが不用意に寄り集まると活性酸素が多くなり、細胞障害が起こることを発見。
- ・癌の浸潤活性を促進する分子機構は細胞内のミトコンドリア分布も制御することを解明。
- ・発見された分子機構の阻害により、癌浸潤・転移阻害と放射線治療改善が同時に期待できる。

### 概要

北海道大学大学院医学研究院の佐邊壽孝教授・小野寺康仁講師らの研究グループは、癌細胞の浸潤<sup>\*1</sup>性と放射線抵抗性に共通して関与する新たな分子メカニズムを明らかにしました。多くの癌細胞では内部で活性酸素<sup>\*2</sup>が増え、浸潤性を含め、人体へ様々な悪影響（悪性形質）が生じます。その一方で、過剰な活性酸素は癌細胞にとっても有害であり、自らの細胞死を引き起こすことが知られています。このような背景から、癌細胞が活性酸素という「諸刃の剣」を巧みに使いこなすメカニズムを解明することで、悪性形質を抑えこみつつ癌細胞を自滅させることができると考えられてきました。

ミトコンドリア<sup>\*3</sup>は細胞内の活性酸素の大部分を作り出す細胞内小器官であり、その細胞内分布や活性酸素を作る能力が癌細胞の様々な悪性形質に関与することが示唆されています。そこで研究グループは、癌細胞の浸潤活性を制御する分子メカニズムとミトコンドリアの分布及び活性酸素制御との関わりに着目して解析を行いました。癌浸潤に深く関与するインテグリン<sup>\*4</sup>やその制御に関わるArf6-AMAP1-PRKD2<sup>\*5</sup>経路を阻害したところ、ミトコンドリアの細胞内分布が阻害され、活性酸素が増幅することがわかりました。また、この現象を利用して活性酸素を局所的に発生させることで、癌細胞を攻撃する放射線照射からの影響の受けやすさを著しく高められることを明らかにしました。本成果によって、癌細胞の浸潤・転移を抑制しつつ放射線耐性を弱められることが期待されます。

本研究は、医学研究院の白土博樹教授が総括する本学国際連携研究教育局（GI-CoRE）量子医理工学グローバルステーションのスタンフォード大学ユニットとの連携により行われました。本研究成果は、英国時間2018年7月11日（水）公開のNature Communications誌に掲載されました。



左：通常の癌細胞。

右：本成果によりミトコンドリア輸送を阻害することで浸潤を抑え、放射線を効きやすくした癌細胞。

## 【背景】

多くの癌細胞で生成量が増える活性酸素は、遺伝子の変異やゲノム不安定性、シグナル経路の活性化などを介して悪性形質に寄与する一方で、増えすぎると癌細胞にとっても有害であり、細胞死や細胞老化を引き起こすことが知られています。がんの三大治療の一つである放射線照射は、局所的に活性酸素を発生させて癌細胞を攻撃することができますが、癌細胞が何らかの仕組みで耐性を持ってしまふことが大きな問題となっています。癌細胞が活性酸素によるダメージを回避しながらうまく利用するメカニズムは、放射線治療への耐性にも関与していると考えられていますが、その詳細についてはこれまで不明な点が多く残っていました。

研究グループは、活性酸素が癌細胞の浸潤性と深く関与することや、浸潤性を示す癌細胞は放射線等による治療に耐性を示すことなどから、浸潤性と活性酸素への耐性との間に何らかの連携があると考え、この仮説の検証とメカニズムの解明を行いました。

## 【研究手法】

蛍光タンパク質センサーや蛍光色素による活性酸素の可視化、レーザー照射による活性酸素の局所産生誘導、特殊な遺伝子構築によるミトコンドリア分布や活性酸素産生の調節など、様々な分子生物学的手法を組み合わせることで解析を行いました。

## 【研究成果】

癌細胞の運動や浸潤の中心的なメカニズムであるインテグリンと、その制御を行う Arf6-AMAP1-PRKD2 経路に着目してこれらを阻害したところ、細胞内の活性酸素濃度が顕著に増大することがわかりました。またこのとき、ミトコンドリアでの活性酸素の生成量が大きく増えるのと同時に、細胞内での広がりが抑えられ核周辺に集積することがわかりました。ミトコンドリア同士の距離が近いと活性酸素の増幅現象が起こることが、心筋組織において報告されています。そこで研究グループは癌細胞の内部でも同様の増幅現象が起こると予想し、上記の研究手法を用いて初めて実際に確認することに成功しました。さらに、インテグリンの細胞内領域に結合するシグナル伝達分子 ILK がミトコンドリアの外膜上に存在する RhoT1 と相互作用すること、それによりミトコンドリアの微小管上の逆行輸送を促進する TRAK2 と RhoT1 との結合が弱められ、TRAK1 が介する順行輸送が相対的に盛んとなり、結果としてミトコンドリアの細胞内分布が促進されることがわかりました(参考図)。この仕組みによって、癌細胞はミトコンドリアで生成される活性酸素を運動や浸潤に利用する一方、ミトコンドリアの集積によって起きてしまう不都合な活性酸素増幅を回避していることが示唆されました。

本メカニズムを阻害してミトコンドリアの集積を誘導すると、細胞内部で活性酸素が増幅しやすい状態になると考えられます。実際に、このとき癌細胞に放射線を照射すると生じた活性酸素がさらに増幅し、細胞死誘導の効率が飛躍的に上昇することが明らかとなりました。また、RhoT1 と TRAK1 及び TRAK2 を介したミトコンドリア輸送の仕組みは、Arf6-AMAP1-PRKD2 経路と同様に、特に悪性度の高い乳癌細胞において利用されていることが明らかとなりました。

## 【今後への期待】

本研究で明らかとなったミトコンドリア輸送が癌浸潤と連携する分子経路は、悪性度の高い癌細胞に特異的なメカニズムであると考えられるため、これを標的とすることによって癌特異的な放射線増感法の開発が期待されます。また、放射線照射のみならず、様々な抗癌剤によっても、癌細胞内に活性酸素が生じることが知られています。ミトコンドリア輸送の阻害に基づく活性酸素増幅は、これらの抗癌剤への増感にも応用できる可能性があります。

## 論文情報

論文名 Arf6-driven cell invasion is intrinsically linked to TRAK1-mediated mitochondrial anterograde trafficking to avoid oxidative catastrophe. (Arf6 が駆動するがん浸潤は TRAK1 が介するミトコンドリア順行輸送との根幹的な連携により酸化ストレス細胞死を回避する)

著者名 小野寺康仁<sup>1,3</sup>, 南ジンミン<sup>2,3</sup>, 堀川芽衣<sup>1</sup>, 白土博樹<sup>2,3</sup>, 佐邊壽孝<sup>1</sup> (<sup>1</sup>北海道大学大学院医学研究院分子生物学教室, <sup>2</sup>北海道大学大学院医学研究院放射線医学教室, <sup>3</sup>北海道大学国際連携研究教育局 (GI-CoRE))

雑誌名 Nature Communications (生物学等の国際学術誌)

DOI 10.1038/s41467-018-05087-7

公表日 英国時間 2018 年 7 月 11 日 (水) (オンライン公開)

## お問い合わせ先

北海道大学大学院医学研究院 教授 佐邊壽孝 (さべひさたか)

講師 小野寺康仁 (おのでらやすひと)

T E L 011-706-5045 F A X 011-706-7865 メール sabeh@med.hokudai.ac.jp

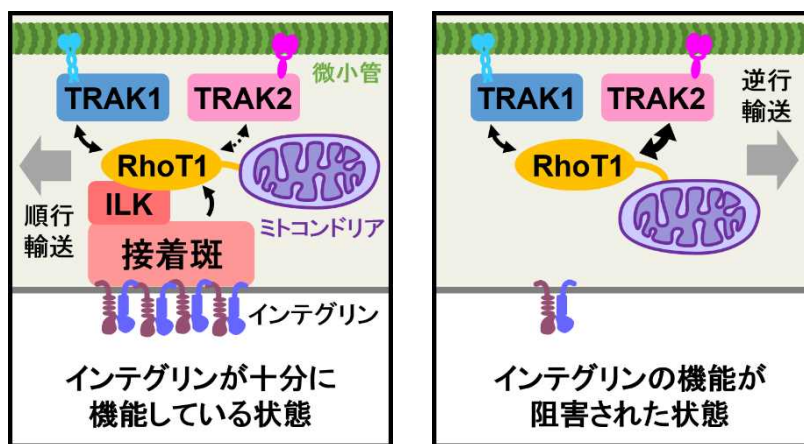
U R L <http://g21001.med.hokudai.ac.jp/>

## 配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北 8 条西 5 丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール kouhou@jimu.hokudai.ac.jp

## 【参考図】



インテグリンによるミトコンドリア分布制御のモデル

## 【用語解説】

- \*1 浸潤 … 癌が周囲の組織にしみ込むように広がること。一方で「転移」は、からだの離れた部分に癌が飛び火して広がること。
- \*2 活性酸素 … 酸素分子が化学変化して反応性が高くなったもの。細胞内のシグナル伝達因子として働く一方で、核酸やタンパク質、脂質などと反応して細胞にダメージを与える。
- \*3 ミトコンドリア … 酸素を利用してエネルギーや様々な細胞構成成分を産生する必要不可欠な細胞内小器官であるが、副産物として活性酸素を生じる。ミトコンドリアは、微小管の上を動くモータータンパク質とそのアダプタータンパク質を介して細胞内で輸送される。

- \*4 インテグリン … 細胞がコラーゲンなど細胞外基質との接着に用いる分子。細胞が動く際の「足」として働くほか、細胞外基質との結合により細胞内部に接着斑と呼ばれるタンパク質複合体を形成し、シグナル伝達の起点としても働く。
- \*5 Arf6-AMAP1-PRKD2 経路 … 浸潤や転移、薬剤耐性など癌細胞の悪性形質を促進するシグナル経路。佐邊教授らの研究グループは、この経路が様々ながん種において活性化することを報告してきた。