

分野:生命科学・医学系 キーワード: がん、微小環境、酸性適応、リソソーム、酸中毒(acid addiction)

がん細胞の新たな生存戦略を解明 —リソソーム系を利用したがん組織内の酸性化への適応現象 「acid addiction (酸中毒)」を発見—

【研究成果のポイント】

- ◆ がん細胞が、がん組織内で作られる酸性環境に自らを最適化する現象「acid addiction(酸中毒)」を発見
- ◆ これまでほとんど不明だった酸性環境への適応機構を、網羅的な遺伝子スクリーニングなどから明らかに
- ◆ 全く新しい観点からの抗がん剤開発への期待

❖ 概要

大阪大学微生物病研究所の船戸洋佑助教、三木裕明教授らの研究グループは、がん組織内の酸性化へのがん細胞の新たな適応機構を明らかにしました。

これまでがん組織内が酸性化していることはよく知られていましたが、なぜそのような通常細胞にとってストレスの多い環境下でがん細胞が生存し増殖し続けられるのか、その仕組みについてはほとんど解明されていませんでした。

今回、船戸助教と三木教授らの研究グループは、悪性ヒトがん組織で高発現する分子 PRL により、リソソーム^{*1}を利用したプロトン放出が活性化され、がん組織内の酸性環境下でも活発に増殖し続けられるようになる「acid addiction」が生じることを解明しました(図1)。今後この仕組みをターゲットとした、これまでの抗がん剤とは全く異なる戦略による新たながん治療法開発への展開が期待されます。

本研究成果は、米国科学誌「Developmental Cell」に、9月12日(土)0時(日本時間)に公開されます。

❖ 研究の背景と内容

生体内の細胞外 pH は 7.4 前後に極めて厳密に制御されており、わずかな変動でも重大な悪影響をもたらすことが知られています。一方で、がん組織ではワールブルグ効果^{*2}などががん細胞の持つ特有の代謝様式によって、細胞外 pH が 6.5 前後と正常組織と比べて大きく酸性化していることが知られています。しかし、通常細胞にとって害悪であるはずの酸性環境下でなぜがん細胞は盛んに増殖し続け、がん組織(腫瘍)が拡大してゆくのか、その適応の仕組みについてはよくわかっていませんでした。

船戸助教と三木教授らの研究グループは、転移性大腸がんなど、悪性化した各種ヒトがん組織で高発現する PRL により細胞の増殖しやすい環境 pH が通常の 7.4 前後からがん組織でみられる 6.5 前後にシフトし、がん組織内の酸性環境では盛んに増殖できる一方、通常細胞にとって最適である pH 7.4 前後ではほとんど増殖できなくなる現象を発見し、その特性から「acid addiction = 酸中毒」と命名しました(図2)。さらに CRISPR/Cas9 法^{*3}を用いた関連遺伝子の網羅的なスクリーニングを通じて、リソソームが細胞辺縁部に移動し、細胞膜と融合することで高濃度

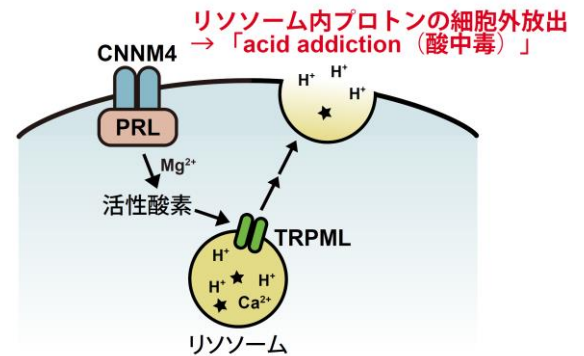


図1 リソソームを利用した「acid addiction」の仕組み
PRL によりリソソームが細胞辺縁部に移動し細胞膜と融合し、リソソーム内のプロトンが細胞外に放出される「lysosomal exocytosis」が生じることでがん細胞は酸性環境下でも細胞内のプロトンを一定レベルに保ち、盛んに増殖することができる。

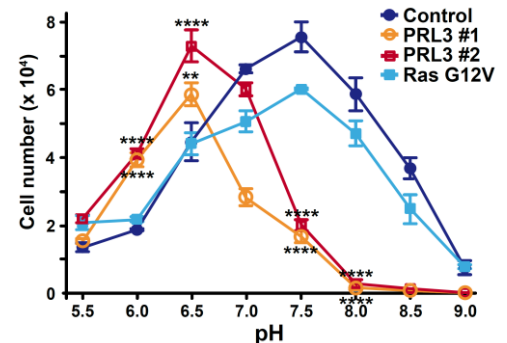


図2 PRL による「acid addiction」の発生
PRL の発現により、山のピーク(最もよく増える細胞外 pH)が左の酸性側にシフトした。

Press Release

のプロトンなど、その内容を細胞外へと放出する現象「lysosomal exocytosis」^{※4}が acid addiction に重要であるなど、この現象の土台となる分子メカニズムも明らかにしています(図1参照)。

❖ 本研究成果が社会に与える影響（本研究成果の意義）

がん細胞を取り巻く環境(がん微小環境)の特徴として知られる低酸素状態への応答機構の研究はこれまで盛んに行われ、昨年にはノーベル生理学・医学賞が授与されました。また、それに応答してがん組織内で活発に誘導される血管新生の阻害剤(ベバシズマブ、商品名アバスタチンなど)はすでにがん治療薬として広く用いられています。一方でがん微小環境のもう一つの顕著な特徴である酸性化状態への応答機構の研究はほとんど進んでおらず、本研究で明らかにした acid addiction の仕組みを標的とした、新たながん治療法開発への展開が今後期待されます。

❖ 特記事項

本研究成果は、2020年9月12日(土)0時(日本時間)に米国科学誌「Developmental Cell」(オンライン)に掲載されます。

タイトル: “The oncogenic PRL protein causes acid addiction of cells by stimulating lysosomal exocytosis”

著者名: Yosuke Funato, Atsushi Yoshida, Yusuke Hirata, Osamu Hashizume, Daisuke Yamazaki, and Hiroaki Miki

なお、本研究は科学研究費補助金、上原記念生命科学財団、SGH 財団の支援を受け、また東北大学大学院薬学研究科 平田祐介博士の協力を得て行われました。

❖ 用語説明

※1 リソソーム

細胞内小器官(細胞の中にある、さまざまな役割に特化した部位)の一つで、プロトン(H⁺)を内部に蓄え酸性化していることが特徴。主要な役割の一つとして不要物の分解があり、オートファゴソームと融合してオートリソソームを形成し、細胞内の不要物を分解するオートファジー(大隅良典博士による 2016 年ノーベル生理学・医学賞の受賞対象研究)を行う際にも用いられる。

※2 ワールブルグ効果

オットー・ワールブルグ博士により発見された、がん細胞に特徴的なエネルギー代謝の変化。通常細胞はエネルギー産生を主にミトコンドリアでの酸素呼吸で行っているが、ワールブルグ効果が生じると十分な酸素の存在下でも細胞質でのエネルギー産生の割合が増大する。この際生じる副産物が酸性物質である乳酸であり、がん細胞はこの乳酸を細胞外に放出するためがん組織内の細胞外環境は酸性化してゆく。

※3 CRISPR/Cas9 法

ゲノムの特定箇所を、ゲノム切断酵素を用いて人為的に改変するゲノム編集の技術。本手法により遺伝子改変生物の作成がこれまでと比べてはるかに容易となり、それらを用いた機能解析がより盛んに行われるようになっていく。さまざまな疾患の遺伝子治療への応用も期待されている。

※4 lysosomal exocytosis

リソソームが細胞辺縁部に移動し、細胞膜と融合することでプロトンやリソソーム内の酵素を細胞外へと放出する現象。細胞膜が障害された際の修復に重要な役割を果たしていることが知られているが、その分子機構や生物学的重要性に関して未解明の部分が多い。

❖ 本件に関する問い合わせ先

大阪大学 微生物病研究所 教授 三木 裕明 (みき ひろあき)

TEL: 06-6879-8293 FAX: 06-6879-8295

E-mail: hmiki@biken.osaka-u.ac.jp