

生物系



癌細胞が増殖していく仕組みを初めて解明

日本医科大学大学院医学研究科教授 田中 信之

【研究の背景】

癌細胞がグルコースの代謝(解糖系)を主なエネルギー供給源として増殖していることは、よく知られています。この代謝の変化によって、ミトコンドリアでの呼吸が無くても十分にエネルギーを得ることが出来、癌細胞の増殖に有利に働いていると考えられています。

この現象は、ワールブルグ効果と呼ばれ、20世紀前半から研究されていますが、その分子機構や正常の細胞が癌細胞に変わるときの役割については不明でした。

【研究の成果】

私たちは、多くの癌症例で遺伝子変異が見つかった代表的な癌抑制因子p53(たんぱく質の一種)がどのようにして癌化を抑制しているかを研究しています。この過程において、p53が無い細胞では、転写因子NF-κBの機能が上がっていること、p53が無い細胞は癌遺伝子rasを発現させると非常に癌細胞に変わりやすいが、NF-κBの機能を抑制するとほとんど癌化しなくなることを発見しました。

詳しく調べてみると、NF-κBによってグルコーストランスポーターGLUT3の発現が上昇しており、これによってグルコース代謝が亢進していました(図1、2)。その結果、p53が無い細胞が癌細胞に変わる時に、このGLUT3の発現上昇が重要であることがわかりました。

また、p53が無い細胞でのグルコース代謝の亢進がNF-κBの活性化を促し、癌細胞でのエネルギー産生の増幅につながっていることも発見しました。

【今後の展望】

今回、私たちの研究から、p53がNF-κBの制御を介してグルコース代謝を調節していること、p53の機能がなくなるとグルコース代謝が亢進してエネルギーの産生が増えること、そして、このことが癌化

に重要であることが初めてわかりました。

これらの結果は、正常の細胞がどのようにして癌細胞としての形質を獲得するかということを考える上で極めて重要です。今後、この機構を標的とした新しい癌の治療法の開発につながるものと考えています。

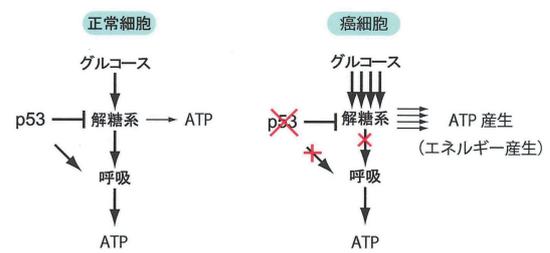


図1 正常細胞及び癌細胞でのエネルギー産生経路
癌細胞ではp53による抑制が無くなり、解糖系でのエネルギー産生が増大する。

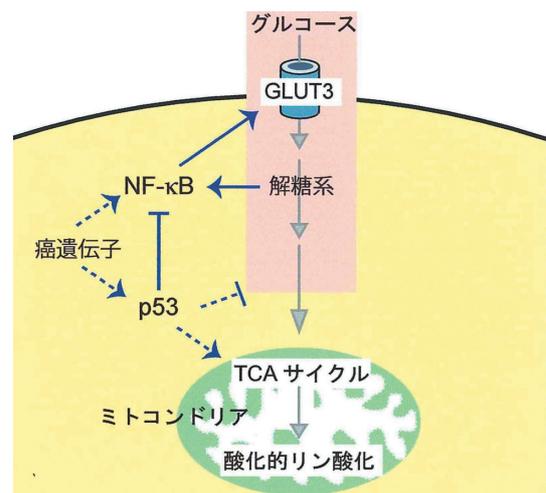


図2 癌細胞でのNF-κBによるグルコース代謝の活性化経路とp53による抑制経路

【交付した科研費】

平成17-20年度 特定領域研究「核内癌抑制因子による遺伝子発現制御システムの解析」