

## 低酸素環境に応答する癌細胞のメカニズム

**[テーマ文献①]** Wu L, Yu H, Zhao Y, et al. HIF-2 $\alpha$  mediates hypoxia-induced LIF expression in human colorectal cancer cells. *Oncotarget*. 2015 Feb 28; 6 (6) : 4406-17.

**[テーマ文献②]** Shen J, Xia W, Khotskaya YB, et al. EGFR modulates microRNA maturation in response to hypoxia through phosphorylation of AGO2. *Nature*. 2013 May 16; 497 (7449) : 383-7.

河合賢二<sup>1)</sup>, 植村 守<sup>2)</sup>, 土岐祐一郎<sup>1)</sup>, 森 正樹<sup>1)</sup>  
 Kenji KAWAI Mamoru UEMURA Yuichiro DOKI Masaki MORI

1) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座消化器外科学

2) 国立病院機構大阪医療センター外科

## Summary

**癌** 細胞は正常細胞とは異なる環境下に存在しており、その一つに低酸素環境があげられる。また、低酸素は癌の悪性度と関連していることが知られており、低酸素への応答が癌の浸潤・転移、抗がん剤・放射線への治療抵抗性に関与していることがわかっている。癌の低酸素環境に中心的な役割を果たしている因子として転写因子HIF (hypoxia-induced factor) が知られている。Wuらは、大腸癌細胞株を用いた実験で、白血病阻害因子(leukemia inhibitory factor ; LIF)の低

酸素による発現亢進は、HIF-2 $\alpha$ に依存していることを示した。さらに、臨床サンプルの免疫染色でもHIF-2 $\alpha$ とLIFとの発現量の相関性を示した。また、Shenらは、EGFRが、低酸素への応答の際に特定の腫瘍抑制因子様マイクロRNA (miRNA)の成熟を抑制することを示しており、miRNAは低酸素環境下における癌細胞の代謝変化と関連しているとして注目されている。癌と低酸素は古くからあるテーマであるが、まだ解明されていない部分も多く、今後も重要な研究課題である。

## Key words

>大腸癌 >低酸素 >HIF >miRNA

## はじめに

癌細胞と低酸素に関する研究は古くから扱われているテーマである。Warburgは1956年に、癌細胞が有酸素下でも低酸素下と同様に解糖系代謝によるエネルギー産生を盛んに行っていることから、この解糖系への代謝のシフトが癌の本質ではないかと報告しており<sup>1)</sup>、その後続いたさまざまな研究によって、低酸素状態が癌の特徴的な側面であることが広く知られるようになった。今日では、癌

細胞の低酸素への応答が、浸潤・転移、抗がん剤・放射線への治療抵抗性などさまざまな点で癌の悪性度と関与していることがわかってきている<sup>2)</sup>。本稿では、これまで明らかにされてきた低酸素環境に応答する癌細胞のメカニズムを概説するとともに、最近のHIF (hypoxia-induced factor)と大腸癌に関する報告と低酸素環境下におけるマイクロRNA (miRNA)の抑制に関する報告を示し、癌の低酸素応答に関する最新の知見を述べる。