

がん細胞のストレス抵抗性に関わる遺伝子 IER5 の発見

Identification of IER5-HSF1 pathway, that contributes to stress resistance of cancer cells



大木理恵子

国立がん研究センター研究所基礎腫瘍学ユニット 独立ユニット長
Rieko Ohki (rohki@ncc.go.jp)

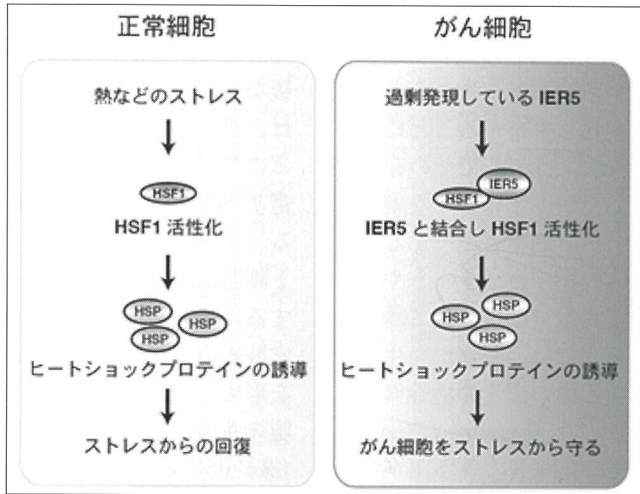


図1：正常細胞およびがん細胞におけるストレス応答
正常細胞では、ストレスを受けた細胞を正常に戻す機構、がんの予防とも関連すると考えられる機構が、がん細胞ではがん細胞のストレス抵抗性の獲得機構に利用されている。

がん細胞は常に低酸素や栄養不足などのストレスにさらされているが、多様な機構によって、その生存や増殖が図られている。転写活性化因子である HSF1 を活性化し、他のタンパク質を修復するタンパク質である HSP (ヒートショックプロテイン) を誘導することも、がん細胞がストレスから回復するために有する機構の一つである。我々は、この HSF1 と結合することで HSF1 を活性化して HSP を誘導する IER5 を発見した (図1)。

・多くのがんで IER5 の発現が上昇し、それに伴い HSP の発現も増加
さまざまな組織における IER5 の発現量を解析したところ、腎がん、大腸がん、膵がんなど複数のがんで上昇していたことを突き止めた (図2)。
また、ヒトがん細胞株に IER5 を過剰発現させ、細胞を回収し、マイクロアレイ発現解析によって発現が変化する遺伝子を網羅的に探索した。その結果、IER5 を発現させた細胞では、IER5 を発現させなかった細胞と比較して、HSP ファミリーに属する複数の遺伝子の発現が増加していた。また、

IER5 をノックダウンすると HSP ファミリー遺伝子の発現が減少した。

一方、ストレスを与えるため浮遊状態にしたがん細胞株で IER5 の発現を抑制すると、がん細胞の増殖が強く抑制されていた。

- ・ HSP 発現の上流にある IER5 が新たな標的に
- ・ 以上のことから、IER5 は HSP が誘

導される過程の上流にある存在であり、IER5 と HSF1 の結合を阻害する化合物 (図3) が開発できれば、より効果的ながん治療薬を創出する道が開けると考えられる。

さらには、膀胱がんや乳がんなどの患者の予後解析から、IER5 が高発現している症例群では、低発現の症例群と比較して生存率が有意に低いことが示され、IER5 高発現が、がんの悪性化

と関連することが考えられた。

これまでの研究結果から、IER5 と HSF1 が結合し、HSP を誘導するというメカニズムががんの悪性化や転移に寄与する可能性が示唆された。今後は、動物モデルを使った研究によって、IER5 ががんの浸潤転移にどのように関わるかも明らかにしていきたい。

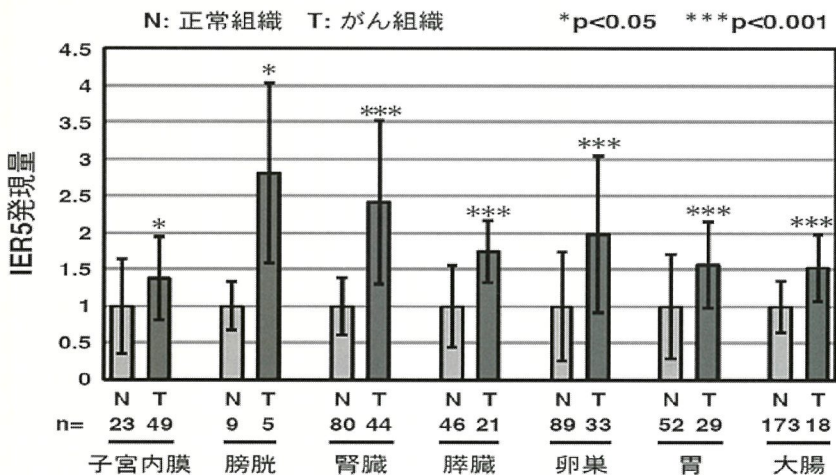


図2：各組織における IER5 発現量



図3：新たながん治療薬になり得る阻害薬の機能
IER5 が HSF1 を活性化するためには、HSF1 と結合することが必須である。この結合を阻害することで、IER5 による HSF1 の活性化を抑制することができる。