

「ガン細胞が酸性条件でも増殖を続ける仕組みを解明-新たな癌治療の方法解明へ」

1. 発表者： 清水 孝雄（東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学 教授）

2. 発表概要：

一般に細胞が急激に増殖すると酸素欠乏となり、細胞周囲が酸性となり、細胞の増殖を抑制する自然の防御機構がある。しかし、ガン細胞はこの様な酸性条件でも増殖を続けるが、このメカニズムは不明だった。今回、清水教授らは TDAG8（注1）という特殊な分子が細胞膜表面に現れ、これがプロトンを感じ、細胞増殖にプラスに働くことを明らかにした。実際、この遺伝子を発現する細胞をマウスに注入するとガンが大きくなり、かつマウスの死亡率が高くなった。本遺伝子を阻害することで、新たなガン治療の方法の開発が期待される。

3. 発表内容：

東京大学大学院医学系研究科長 清水孝雄教授のグループは TDAG8 という 7 回膜貫通型 G タンパク共役型受容体が肺ガンなどの組織に発現し、細胞外の環境が酸性になると増殖を促進することを見出した。一般に腫瘍組織では細胞の増殖が速く、このため、酸素補給が不十分になったり、あるいは血流があっても「ワールブルグ効果（注2）」により周囲組織は pH5 程度の酸性になるためと考えられている。この様な条件では多くの細胞は死んでしまうのが普通だが、この遺伝子を発現していると酸性 pH を認識し、それを細胞内シグナル伝達に変え、むしろ細胞増殖を促進するという。人でもいくつかのガン細胞がこの遺伝子を発現しており、TDAG8 拮抗薬が副作用を持たず新しい概念の癌治療薬になることが期待されている。本研究は現在米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校留学中の井原裕一朗氏（執筆時、東京大学医学系研究科大学院生）と現秋田大学大学院医学系研究科生体防御学講座 教授の石井聡氏との共同研究である。米国科学アカデミー紀要の9月20日のオンライン版に発表された。

4. 発表雑誌： 米国科学アカデミー紀要（9月20日 オンライン版）
（Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America）

5. 注意事項： 特になし。

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院医学系研究科 細胞情報学 教授 清水孝雄

7. 用語解説：

(注1) TDAG8

Tリンパ球をステロイドホルモン処理などで自然死させるときに、発現する遺伝子の一つで8番目に見つかったので、T-cell death-associated gene 8 という名前が付いた。細胞膜を7回貫通するGタンパク共役型受容体の一つ。

(注2) ワールブルグ効果

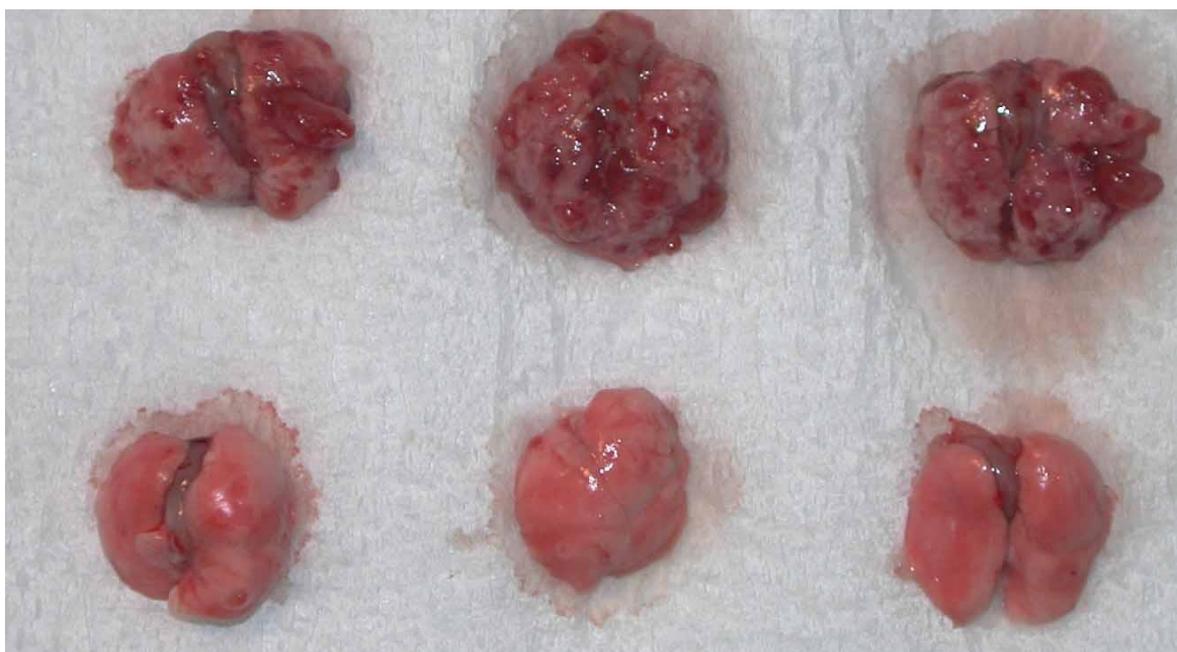
一般に腫瘍組織では血液循環が十分で酸素が行き渡っている場合でも、ブドウ糖が分解し、乳酸となり、その周囲が酸性となることを言う。

8. 添付資料

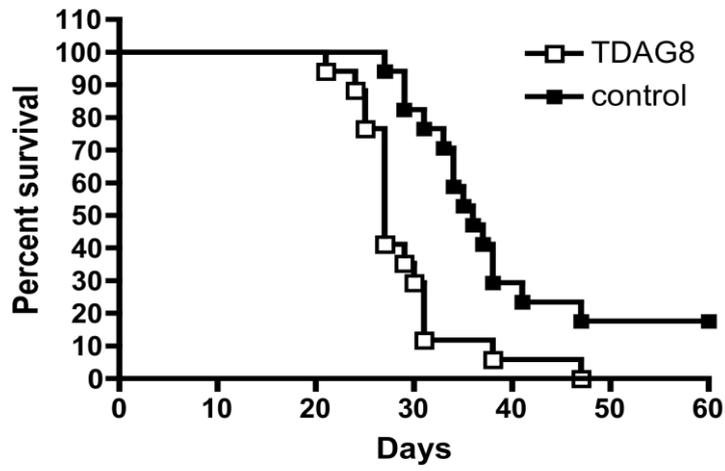
米国科学アカデミー紀要

<http://www.pnas.org/content/early/2010/09/16/1001165107>

上が TDAG8 を発現した肺ガン細胞、下段は発現していない肺組織



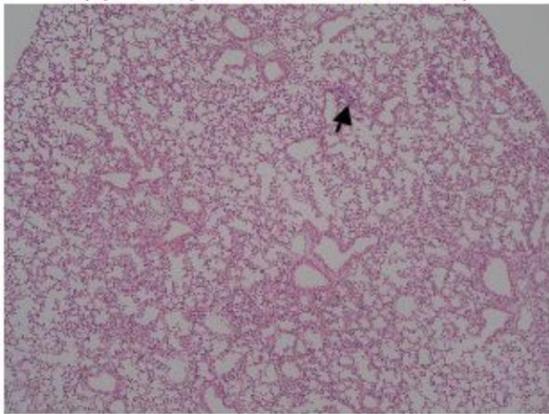
マウスの死亡率 TDAG8 を発現したガン細胞を移植すると早く死ぬ。



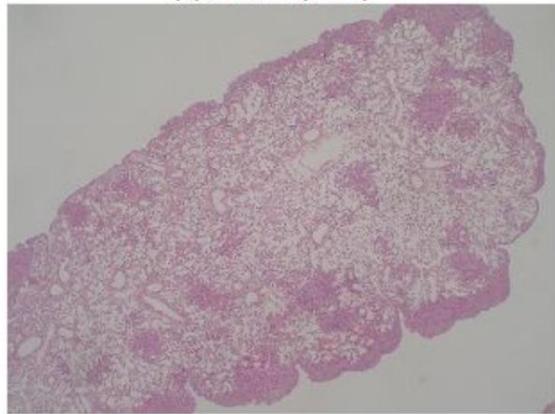
組織学的変化、矢印がガン細胞の浸潤

LLC/TDAG8 ivマウス肺のHE染色

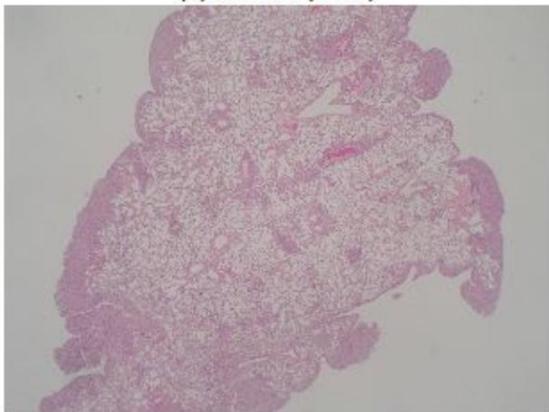
(1) Mock (x400、矢印は腫瘍を示す)



(2) TDAG8 (x200)



(3) TDAG8 (x200)



(4) TDAG8 (x400,(3)の拡大像 矢印は血管、矢頭は気管支を示す)

