

### 教育講演3 低酸素に対する細胞レベル・遺伝子レベルの 適応

高橋英嗣

佐賀大学大学院 工学系研究科 先端融合工学専攻

われわれは安静時で毎分約250 mLの酸素を消費しており、このほとんどがミトコンドリアでの酸化的リン酸化(ATP産生)に供される。ミトコンドリアにおいて酸素を必要とする呼吸鎖酵素(cytochrome c oxidase)の酸素親和性は極めて高く、約1 mmHg(0.14%)程度の酸素があれば、この酵素の目的は90%以上達成される。酸素の供給源は大気であり、大気の酸素分圧は約150 mmHg(20.9%)であるから、計算上、酸素は消費サイドの約150倍の余裕を持って体内にとり込まれることになる。それにもかかわらず、様々な病態において容易に組織レベルの酸素不足・エネルギー産生不全がおこることは周知であり、これは“150倍の余裕”が決して十分なものではない事を意味する。本講演では、末梢組織内での微小血管からミトコンドリアに至る拡散性酸素輸送がミトコンドリアへの酸素供給の律速となり得る事を強調したい。

大気からミトコンドリアへの酸素輸送がそれほど容易ではないとすれば、当然、生体には酸素供給の変動に対する防御システムが存在するはずである。古典的には頸動脈体(carotid body)による呼吸化学調節がある。頸動脈体は動脈血の酸素分圧を感知し、それが一定以下になると強く呼吸を刺激し、肺での酸素取り込みを回復しようとする。これは、いわば酸素輸送の入り口に関する制御である。それでは酸素消費の場である細胞内の酸素濃度はどのような仕組みで維持されるのだろうか? 1988年にGoldbergらは、培養細胞(Hep3B)を低酸素に暴露することによって、細胞のエリスロポエチン産生が増加する事を示した。この結果は、それまで知られていた頸動脈体のような特殊な器官の関与なしでも、細胞に内在するなんらかのメカニズムが細胞内の酸素レベル低下にตอบสนองし、遺伝子発現をもたらすことを示したものである。この報告を契機に細胞内酸素センサーに関する研究が爆発的に進展し、最終的にHIF-1 $\alpha$ という酸素センサー・酸素応

答性転写因子の発見につながった。その後、HIF-1 $\alpha$ は個体発生に欠く事の出来ない分子であるだけでなく、虚血性疾患やがんの病態形成にきわめて重要である事が明らかとなり、現在、これらの病態制御のターゲットとしてさらなる研究が進められている。なかでも、腫瘍の悪性度がHIF-1 $\alpha$ の発現レベルと相関することから、腫瘍との関係が注目されている。

腫瘍とHIF-1 $\alpha$ を結びつける主要な因子が、固形腫瘍組織内に観察される低酸素領域であり、これをがんの低酸素微小環境(Hypoxic microenvironment)と呼ぶ。腫瘍組織では腫瘍細胞の活発な増殖に血管新生が遅延する事から、相対的な酸素供給不足が生じやすく、その結果HIF-1 $\alpha$ およびHIF-1 $\alpha$ 依存性タンパク質発現が促進され、このことが腫瘍の生物学的特徴を決定すると考えられている。しかし、このストーリーには問題がある。それは、腫瘍細胞の増殖に必要なエネルギーの供給である。腫瘍の特徴が低酸素ならば、酸素を必要とする酸化的リン酸化によるエネルギー産生は大きく低下しているはずである。事実、腫瘍細胞は酸素を必要としない(その代わり極めて効率が悪くかつアシドーシスを伴う)嫌氣的ATP産生を好んで行う(Warburg効果)が、このメカニズムのみで低酸素微小環境中でのエネルギー産生を説明可能かどうかは疑問である。

われわれはある種の腫瘍細胞でHIF-1 $\alpha$ を誘導すると、ミトコンドリアで酸素を必要としない電子伝達がおこる可能性を示唆した。<sup>1)</sup>このメカニズムはすでに嫌氣的環境に生息する回虫(*Ascaris suum*)成虫で知られているものであるが、低酸素微小環境で活動する腫瘍細胞の生存に関わっているかも知れない。

#### 【参考文献】

- 1) Takahashi E, Sato M: Anaerobic respiration sustains mitochondrial membrane potential in prolyl hydroxylase pathway-activated cancer cell line in a hypoxic microenvironment. Am J Physiol Cell Physiol. 306 (4), C334-42, 2014.