

# プレスリリース

2021年5月12日

報道関係各位

北里大学

## がん細胞の分化制御機構の解明と治療への応用の可能性

### 1. 発表者と所属

中島 誠（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

渡邊真理子（北里大学医療衛生学部）

中野和民（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

内丸 薫（東京大学大学院新領域創成科学研究科）

堀江良一\*（北里大学医療衛生学部）

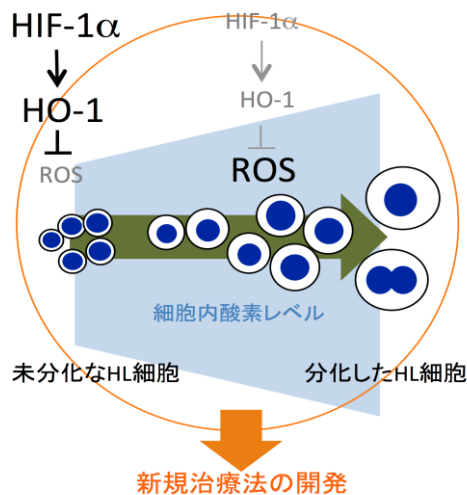
(\* 責任著者)

### 2. 発表概要

がんは従来均一な細胞集団の集まりと考えられてきたが、最近の研究で、がんはがん幹細胞(注1)から分化(注2)した不均一な細胞集団からなることが明らかになっている。しかしながら、がん細胞の分化制御機構には不明な点が多い。本研究では、いまだに不明な点が多いがん細胞の分化が、細胞内の活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) (注3)と低酸素誘導因子(hypoxia inducible factor-1 $\alpha$ : HIF-1 $\alpha$ ) (注4)の相互作用によって制御されていることをホジキンリンパ腫 (Hodgkin lymphoma: HL) (注5)で示した。成果は北里大学の堀江良一教授の研究グループ、東京大学が共同で日本癌学会の学術誌 Cancer Science にて発表した。

### 3. 発表のポイント

- ① がん細胞の分化が形態的に観察できる HL 細胞株(注6)を用いた。
- ② HL 細胞の分化には細胞内の ROS の増加が関与していた。
- ③ 未分化な細胞は低酸素状態にあり、HIF-1 $\alpha$ が強く発現していた。
- ④ HIF-1 $\alpha$ は ROS 分解に関与するヘムオキシゲナーゼ1 (HO-1) を誘導する。
- ⑤ 細胞の分化は HIF-1 $\alpha$ の発現が低下し、ROS が多くなると進んだ。
- ⑥ 本研究の成果は細胞の分化制御機構を利用した、がんに対する新たな治療法の開発につながる可能性がある。



#### 図の説明

未分化な HL 細胞は低酸素状態にあり、HIF-1 $\alpha$ により誘導される HO-1 が ROS の分解に関与して分化を抑制している。このバランスが崩れると ROS が増加して HL 細胞の分化が進行する。この過程の制御は、がんに対する新たな治療法の開発につながる可能性がある。

(本論文より一部改変して引用)

## 4. 発表内容

### ① 研究の背景・先行研究における問題点

従来、がんは均一な細胞からなると考えられていたが、近年の研究でがんは幹細胞に相当する未分化な細胞から分化した多様な細胞集団からなっていることが明らかとなっている。しかしながらその分化制御機構については不明な点も多い。

### ② 研究内容

本研究では分化が形態的に観察できる HL 細胞株をモデルとして、がん細胞の分化制御機構を明らかにすることを目的とした。フローサイトメトリー（注7）を用いて未分化な細胞集団と分化した細胞集団を同定した。分化した細胞集団では未分化と比べて細胞内 ROS の増加を認めた。実際、HL 細胞株に ROS の一種である過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) を作用させると分化の促進を認めた。HL 細胞株の未分化な細胞集団では低酸素に関与する遺伝子発現が亢進しており、実際この集団は分化した細胞集団と比べて低酸素状態にあることが明らかとなった。低酸素で誘導される転写因子 HIF-1 $\alpha$ に注目して検討したところ、未分化な細胞では分化した細胞と比べて HIF-1 $\alpha$ の強い発現を認めた。さらに検討を進めたところ、HIF-1 $\alpha$ は ROS 分解に関与する HO-1 を誘導して細胞の分化を抑制していることが示された。

これらの結果は HL 細胞の分化が ROS により促進され、HIF-1 $\alpha$ により誘導される HO-1 が関与する ROS の分解により抑制されていることを示唆する。本研究の成果は細胞の分化制御機構を利用した、がんに対する新たな治療法の開発につながる可能性がある。

## 5. 論文情報

雑誌名：Cancer Science（オンライン公開 2021 年 3 月 19 日）

論文タイトル：Differentiation of Hodgkin lymphoma cells by reactive oxygen species and regulation by heme oxygenase-1 through HIF-1 $\alpha$

著者：Makoto Nakashima, Mariko Watanabe, Kazumi Nakano, Kaoru Uchimaru, Ryouichi Horie

DOI：10.1111/cas.14890

## 6. 用語解説

注 1 がん幹細胞：がんにも正常細胞で見られるような幹細胞が存在する。がん細胞全体の元をなす細胞のこと。

注 2 分化：正常細胞が元の細胞と性質が異なる一定の役割を持つものに変化すること。がん細胞においても類似の現象が認められる。

注 3 活性酸素種：酸素に関連した反応性の高い分子で、生理機能を有する一方、過剰になると毒性を発揮する。

注 4 低酸素誘導因子：細胞が低酸素状態に順応するのに重要な役割を果たすタンパク質。

注 5 ホジキンリンパ腫：リンパ球が“がん化”した“血液がん”の一種。がん細胞の中に、特異な形態を呈するホジキン（Hodgkin）細胞やリード・シュテルンベルグ（Reed-Sternberg）細胞が出現することが特徴。

注 6 細胞株：生体外でも元の細胞の性質を保ちつつ生き続けることができるようになった細胞のこと。

注 7 フローサイトメトリー：細胞にレーザー光を当て、その散乱光を検出して個々の細胞の性質を観察する手法のこと。あらかじめ蛍光物質などを細胞に作用させておくことで幅広い解析が可能となる。

## 7. 本件に関する問い合わせ先

《研究に関すること》

北里大学 医療衛生学部 血液学 教授

堀江 良一（ホリエ リョウイチ）

〒252-0373 神奈川県相模原市南区北里 1-15-1

TEL：042-778-8216

E-mail：rhorie@med.kitasato-u.ac.jp

《報道に関すること》

学校法人北里研究所

総務部広報課

〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1

TEL : 03-5791-6422

e-mail : [kohoh@kitasato-u.ac.jp](mailto:kohoh@kitasato-u.ac.jp)