

## 低pHストレス適応を司る

## 低pH誘導型転写因子の実体解明

生体は常に様々な「ストレス」にさらされており、それらを感じし適切に応答する機能無くして生きていくことはできない。私は数あるストレス因子の中でも特に、酸化ストレス・低酸素ストレス・低 pH ストレスに着目し、生体がいかにしてこれらのストレスを感じし、どのようなシグナル経路の活性化を介し防御反応を誘導しているのかという課題に取り組んでいる。白眉プロジェクトでは、未だ発見されていない低 pH ストレス適応を司る低 pH 誘導型転写因子の同定を行う。特にがん腫瘍細胞は通常細胞に比べて極めて強い低 pH ストレスにさらされており、低 pH 誘導型転写因子の同定により、いかにしてがん細胞が低 pH 下においても増殖・生存できるのか解明できることが期待される。ストレス感知機構の本質は化学反応・物理化学反応である。私は「化学の目」を大事にし、独自の視点で生物・医学研究に切り込んでいきたい。



京都大学  
工学研究科  
特定准教授

高橋 重成

Nobuaki Takahashi

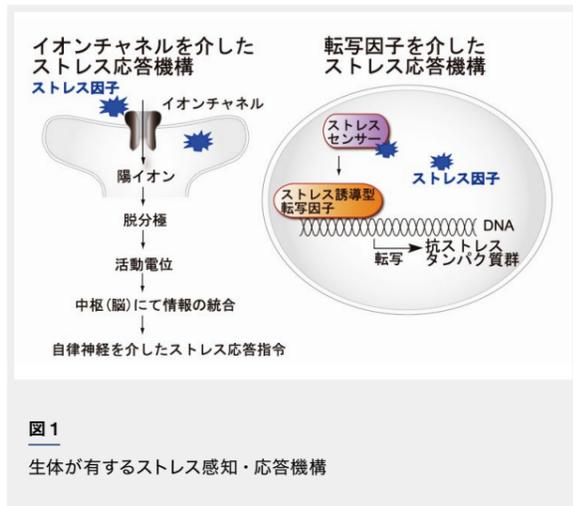
がん生物学  
化学生物学  
神経科学

## 生体が有する

## ストレス感知・応答システム

我々の体には細菌やウイルスなどの異物を認識し、それらに対して自身の体を防御する反応、つまり免疫反応が備わっている。実は、生体にはこれら「生物」由来の異物だけではなく、酸化、低酸素、低 pH、温度、圧力など、自身の生存を脅かすような化学的あるいは物理的ストレスを感じし、適切に応答するシステムが備わっている。

生体に備わっているストレス感知機構は大きく分けて2つに分類することができる(図1)。一つ目は、主に神経細胞に発現するいくつかのイオンチャンネル群が担っており、生体内外のストレスを感じると感覚神経や自律神経活動を介して、全身レベルで迅速にストレスに対処するような指令を下す。二つ目は、事実上全ての細胞に備わっている機能であり、一群の細胞内ストレスセンサータンパク質が特定のストレス誘導型転写因子を活性化することで、抗ストレス遺伝子群の発現を誘導する。



## イオンチャンネルを介した

## ストレス感知・応答機構

酸化ストレスを感じするイオンチャンネルとして、私はこれまでに TRPA1 チャンネルをはじめとした Ca<sup>2+</sup> 透過型 TRP チャンネルを同定し、その生理学および病態生理学的意義を明らかにしてきた(Takahashi et al. 2011; Takahashi et al. 2014; Takahashi et al. 2018)。また、TRPA1 は穏やかな低酸素ストレス(12-15% O<sub>2</sub>)に対するセンサーとしても機能し、呼吸活動を介して体内に取り込む酸素供給量を制御することも見出している(Takahashi et al. 2011)。一方、厳しい低酸素ストレス

(8-12% O<sub>2</sub>) に対しては一部の ATP 感受性または電位依存性 K<sup>+</sup> チャンネルが感知機構を担っており、心肺活動を激増させることにより酸素供給量を高める。低 pH 感知を担うイオンチャンネルとしては、TASK、K2P チャンネルをはじめとした一部の K<sup>+</sup> チャンネル及び ASIC チャンネルが同定されており、主に血中 CO<sub>2</sub> レベルの増大に伴う細胞外 pH 減少を感じし、心肺活動、血圧等を制御する。

私はごく最近、主に神経系に発現が認められる TRPA1 が種々のがんにて発現が増大していることを見出した。がん細胞は代謝系の異常等の理由から通常細胞に比べて特に厳しい酸化ストレスに曝されており、酸化ストレスに対する強固な耐性能はがん細胞の生存において必須である。私は腫瘍組織内で生じた酸化ストレスが TRPA1 を活性化し、それにより生じる細胞内 Ca<sup>2+</sup> 流入が抗アポトーシス因子を亢進させることを見出した。つまり、TRPA1 は通常であれば酸化ストレスにより誘導されてしまうアポトーシスを抑制することで、がん細胞に酸化ストレス耐性を与えていることを示した(Takahashi et al. 2018)。

## 転写因子を介した

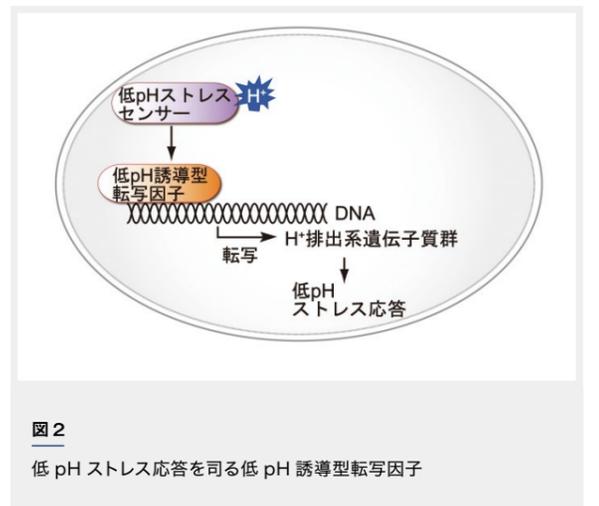
## ストレス感知・応答機構

酸化ストレスにより誘導される転写因子としては NRF2 が同定されており、NQO1 や GCLM 等をはじめとした様々な抗酸化に関わる遺伝子群の発現を誘導する。低酸素ストレスにより誘導される転写因子としては HIF が同定されており、造血因子 EPO や血管新生因子 VEGF 等の抗低酸素化に関わる遺伝子群の発現を誘導する。これらの転写因子の発見はがんをはじめとした病態生理機構の解明や様々な生理現象の解明に多大なる影響をもたらした。しかし、低 pH ストレスにより誘導される転写因子は未だ同定されていない。

## 低pH誘導型転写因子の同定

事実上全てのタンパク質は pH 変化に伴い三次元構造・機能が失われてしまう。実際、細胞培養する際に用いる“CO<sub>2</sub>”インキュベーターは NaHCO<sub>3</sub> を含む培地の pH レベルを 7.4 付近に保つために使用されている。このように、pH は生物化学反応においても最も Fundamental な因子

の一つであり、低 pH ストレス応答は細胞の生存にとって必要不可欠であると予想される。しかし、低 pH 誘導型転写因子は未だ発見されていない。特に pH の低下は、事実上全ての腫瘍組織において認められ、がんの代表的な特徴の一つである。解糖系は 1 グルコースあたり 2H<sup>+</sup> を産生するため、原則的に解糖系が亢進しているがん細胞は H<sup>+</sup> 産生量が正常細胞よりも上がっている。このためがん細胞は、細胞内で産生された H<sup>+</sup> を細胞外へ排出するトランスポーターの発現や H<sup>+</sup> を CO<sub>2</sub> に変換する Carbonic Anhydrase の発現を亢進させることにより pH の低下を最小限に留めている。私は、pH 低下により誘導される転写因子がこれら H<sup>+</sup> 排出系・消去系タンパク質の発現を誘導しているという仮説の下(図2)、未だ発見されていない低 pH 誘導型転写因子の同定を行いたいと考えている。



参考文献

- Takahashi N, Kuwaki T, Kiyonaka S, Numata T, Kozai D, Mizuno Y, Yamamoto S, Naito S, Knevels E, Carmeliet P, Oga T, Kaneko S, Suga S, Nokami T, Yoshida J, & Mori Y. "TRPA1 underlies a sensing mechanism for O<sub>2</sub>" *Nature Chem. Biol.* 7, 701-711 (2011).
- Takahashi N, Hamada-Nakahara S, Itoh Y, Takemura K, Shimada A, Ueda Y, Kitamata M, Matsuoka R, Hanawa-Suetsugu K, Senju Y, Mori MX, Kiyonaka S, Kohda D, Kitao A, Mori Y, & Suetsugu S. "TRPV4 channel activity is modulated by direct interaction of the ankyrin domain to PI(4,5)P<sub>2</sub>" *Nature Commun.* 5, 4994 (2014).
- Takahashi N, Chen HY, Harris IS, Stover DG, Selfors LM, Bronson RT, Deraedt T, Cichowski K, Welm AL, Mori Y, Mills GB, & Brugge JS. "Cancer Cells Co-opt the Neuronal Redox-Sensing Channel TRPA1 to Promote Oxidative Stress Tolerance" *Cancer Cell* 33, 985-1003 (2018).