

29Y-pm01S

Lipocalin 2 による Hypoxia Inducible Factor-1 α の安定化を介した低酸素シグナルの活性化

○中村 伊吹¹, 濱 進¹, 板倉 祥子¹, 小暮 健太郎¹(¹京都薬大)

【目的】低酸素環境下の癌細胞は癌悪性化の一因であると考えられているが、その癌進展メカニズムには不明な点が多く残されている。これまでに我々は **gene chip** 解析を用いた網羅的遺伝子発現解析により、低酸素環境下の癌細胞において鉄輸送タンパク質の1種である Lipocalin2 (LCN2) が発現増大することを見出した。しかし、この LCN2 発現は *in vitro* に比べて、*in vivo* において著しく高かったことから、我々は *in vivo* では、低酸素環境下の癌細胞から分泌された LCN2 が周囲の正常酸素環境下の癌細胞へパラクリン的に作用することによる低酸素シグナルの増強を介して LCN2 発現が増大したのではないかと考え、本研究では Hypoxia Inducible Factor-1 α (HIF-1 α) に対する LCN2 の影響について検討した。

【方法】HIF-1 α の発現は Western Blot、核移行は免疫染色、転写活性は Reporter gene assay により測定した。細胞内 Fe³⁺量は鉄測定キットにより評価した。

【結果・考察】LCN2 タンパク質を添加した細胞では正常酸素環境下であるにもかかわらず、HIF-1 α の発現増大、核移行および転写活性の増大が認められ、LCN2 により HIF-1 α の安定化が誘導された。さらに、LCN2 は鉄輸送タンパク質であることから、LCN2 の HIF-1 α 安定化作用に対する鉄の影響について検討した結果、LCN2 タンパク質添加により細胞内 Fe³⁺量が増大し、また、FeCl₃濃度依存的に LCN2 による HIF-1 α 安定化作用が増強された。このことから、LCN2 による HIF-1 α 安定化作用には細胞内 Fe³⁺量の増大が関与すると考えられる。以上より、低酸素環境下の癌細胞において発現増大する LCN2 は周囲の正常酸素環境下の癌細胞に作用することで HIF-1 α の安定化を介して低酸素シグナルを活性化し、癌の悪性度を増大させる可能性が示唆された。