

The Roles of Prostanoid Receptors on Cancer Malignancy Signaling

藤野 裕道 (Hiromichi FUJINO)

千葉大学大学院薬学研究院薬効薬理学研究室 (Laboratory of Chemical Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University)

プロスタノイドは、アラキドン酸からシクロオキシゲナーゼ (COX) の作用により生成する生理活性物質の総称であり、プロスタグランジンとトロンボキサンから構成される。プロスタグランジン E₂ (PGE₂) など、主に5つのプロスタノイドの存在が知られており、炎症反応、アレルギー反応、分娩、そして癌など様々な生体反応に関与している。これらプロスタノイドは、例えば PGE₂ は EP と呼ばれる G タンパク質共役型受容体を介して作用する。EP 受容体は EP1 から EP4 までの4つのサブタイプから構成されるが、そのなかで EP4 受容体を中心とした癌関連情報伝達系の解明について、この十数年程で得られた研究成果を紹介したい。

EP4 受容体特異的信息伝達系の解明

1994年にクローニングされた EP4 受容体は、その翌年に本当の EP2 受容体がクローニングされるまで、EP2 受容体と考えられていた。その理由は両受容体とも cAMP 産生を亢進させる G_s 型タンパク質に共役した受容体であり、実際に遺伝子レベルでの存在が確認されるまで、ただ一つの受容体しかないと考えられていたことに起因する。その後、EP4 受容体刺激により、EP2 受容体では見られない脱感作や内在化が引き起こされることが明らかとなった。しかしながら、それ以上の情報伝達系の違いについての知見は限られていた。2002年に我々は、EP2 あるいは EP4 受容体を HEK293 細胞に安定発現させたモデルシステムを用いて、癌化や分化に関与していると考えられている β カテニン情報伝達系を、それぞれ異なる経路を介して活性化することを明らかにした。特に EP4 受容体は phosphatidylinositol 3-kinase (PI3 キナーゼ) を主に介して β カテニン系を活性化し、その系により PGE₂ 合成酵素発現も誘導する可能性を見いだした。さらに PI3 キナーゼを介した系は、百日咳毒素感受性であることから、G_s 型タンパク質の他に、G_i 型タンパク質も EP4 受容体に共役していることも見いだした。以上の結果から EP4 受容体系には、EP2 受容体系では見られない、G_i/PI3 キナーゼを介した付加的な癌悪性化に関わる情報伝達系が存在することを明らかとした。

EP4 受容体の生理的あるいは病態生理的作用の解明

EP4 受容体の生理的あるいは病態生理的作用を解明するため、ヒト結腸癌細胞株 HCA-7 細胞を用いて、内在的な EP4 受容体の情報伝達系の癌への影響の解析を試みた。その結果、我々は EP4 受容体刺激が、G_i/PI3 キナーゼ系の活性化により、プロスタノイド合成の鍵となる COX-2 発現を誘導することを明らかにした。また、癌細胞密度が高くなるに従い、低酸素状態に応答して転写因子として機能する低酸素誘導因子 1 α (HIF-1 α) が増加し、その結果 EP4 受容体発現および EP4 受容体活性化由来 COX-2 発現が減少することも見いだした。HIF-1 α は細胞密度により発現が変動することから、EP4 受容体の発現もまた、癌細胞密度により変動することが考えられた。さらに高細胞密度条件下で培養した HCA-7 細胞において、PGE₂ 受容体サブタイプ EP3 刺激により I 型の血管内皮細胞増殖因子受容体の発現が増加し、細胞の移動能が亢進することを見いだした。これらの結果から、癌細胞増殖シグナルが、癌転移へのシグナルに切り替わるメカニズムの存在が考えられた。

これまでの研究成果より、プロスタノイド受容体のなかでも特に EP4 受容体は、その情報伝達系だけではなく、その発現量の増減も、癌制御に関して重要な役割を持つ受容体である可能性が強く示唆される。