

# 子宮内膜症の発がんと酸化ストレス

万代 昌紀<sup>1)</sup>, 山口 建<sup>2)</sup>, 天野 泰彰<sup>2)</sup>, 松村 謙臣<sup>2)</sup>, 岡本 尊子<sup>2)</sup>, 小西 郁生<sup>2)</sup>

1) 近畿大学医学部産科婦人科学教室

2) 京都大学大学院医学研究科婦人科学産科学

## 酸化ストレスと発がん

生体内で細胞が受ける酸化ストレスには内因性のものと外因性のものがある。内因性のものはミトコンドリアの呼吸鎖, P450代謝経路, 炎症反応等が主なものである。これに対して, 細胞は外因性の酸化ストレスにもさらされており, 塩化物, 金属イオン, 放射線等がその起源である。内因性の酸化ストレスの多くは生理的なものであるが, 外因性のもの, 特に金属は酸化ストレスを介して発癌にも深く関与している [1]。

金属に由来する酸化ストレスはさまざまな機序で発生するが, 代表的なものはフェントン反応と呼ばれるもので, 2価鉄, 銅, 3, 5, 6価クロム, 2価コバルト, 2価ニッケル, 4価バナジウム等, 多くの金属由来の酸化ストレス発生に関与している。一方, 生体内には酸化ストレスを消去する仕組みもあり, superoxide dismutase等の酵素が触媒している。生体内の酸化ストレスレベルは, このような発生と消去のバランスによって決まっている。酸化ストレスの源である活性酸素 (reactive oxygen species: ROS) 関連物質のうちでもっともポピュラーなものはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>であるが, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>自体は活性酸素ではなく前駆体であり, もっとも強力で毒性の強い<sup>•</sup>OHラジカルを発生する。<sup>•</sup>OHの標的は細胞内の蛋白 (プロテインキナーゼなど), 脂質, DNAなど多岐にわたるが, なかでもDNAはもっとも傷害に感受性があり, 遺伝子変異や発癌の誘因となる [1]。

## 子宮内膜症の癌化と酸化ストレス

子宮内膜症性嚢胞は嚢胞内容液が陳旧性の血液であり, ヘモグロビン由来の鉄を豊富に含むという特徴を有している。われわれは, この内容液の特異的な性状こそが内膜症の癌化に深く関連しているのではないかという仮

説のもとに研究を続けてきた。実際に内膜症性嚢胞の内容液の成分を検討してみると, 自由鉄濃度, 酸化ストレスの程度, 細胞傷害の程度などがいずれも漿液性や粘液性の嚢胞腺腫に比べて有意に高かった [2]。鉄, 特にイオン化鉄は上記のフェントン反応によって<sup>•</sup>OHラジカルの発生を触媒する。鉄の全身的な過剰状態であるヘモクロマトーシスでは, 肝臓での臓器障害から肝硬変, さらには肝癌を誘発することが知られている。この過程においては, 臓器に慢性の炎症状態が引き起こされることも臓器障害・発癌の大きな要因である。

## 子宮内膜症から発生する癌の表現型と酸化ストレス

このように, 内膜症性嚢胞が比較的高率に癌化することの説明として, 環境因子である鉄の役割を想定するのは十分に合理的な考え方であると思われる。しかしながら, 内膜症性嚢胞から発生する癌の多くが類内膜腺癌や, さらには明細胞腺癌という特殊型の卵巣癌であることの説明は難しい。もっとも内膜症の発生過程に鉄をはじめとする酸化ストレス環境が強く関わっていることが内膜症発癌の特徴であるとすれば, この観点から特殊な組織型の卵巣癌が発生することも説明できれば自然である [3]。そこでわれわれは, 明細胞腺癌に特異的な遺伝子発現であるOCCC signatureを同定し, 解析することでこれに迫ろうと試みた。その結果, OCCC signatureには酸化ストレスに関連する遺伝子が非常に多く含まれていることが分かった [4]。また, OCCC signatureは卵巣明細胞腺癌以外に組織型のよく似た腎細胞がんでも高発現していたことから, 臓器を超えて組織型と関連する遺伝子発現である, とも考えられた。

また, 細胞内シグナルの点から検討してみると, 卵巣明細胞腺癌においては, MAPKシグナルとPI3Kシグナルの両者が活性化していることが分かった [5]。MAPKシグナルはさまざまな金属に由来する酸化ストレス下で活性化することが知られており, その意味では明細胞腺癌の1つの生物学的特徴といえるかもしれない。OCCC signatureに含まれる遺伝子群のうち, われわれが明細

連絡先: 万代昌紀, 近畿大学医学部産科婦人科学教室  
〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2  
TEL: 072-366-0221  
FAX: 072-368-3745  
E-mail: mandai@med.kindai.ac.jp

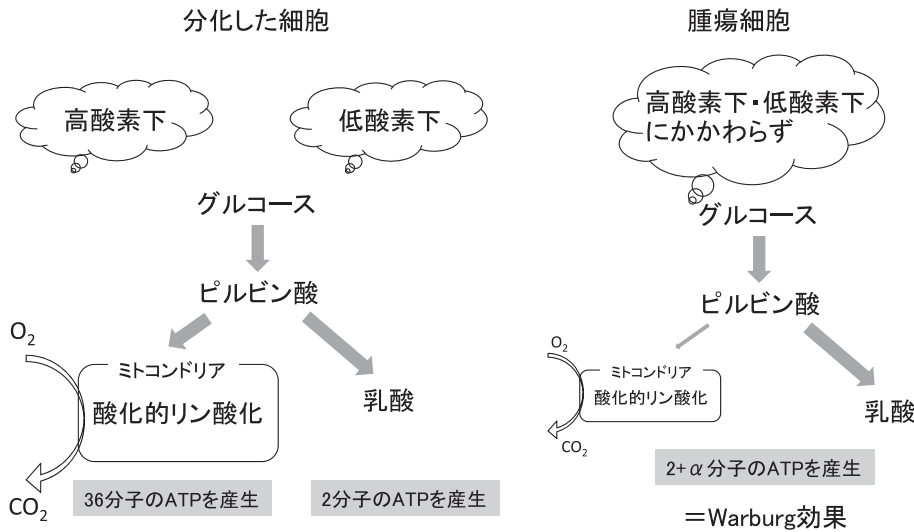


図1 腫瘍における特異な糖代謝 (=Warburg 効果)

胞腺癌を特徴づける遺伝子の1つとして着目している HNF-1 $\beta$  の shRNA を明細胞腺癌株に遺伝子導入し、発現抑制したところ、MAPK 活性の低下が認められた。このことから、酸化ストレスは HNF-1 $\beta$  を介して MAPK を活性化し、ストレス回避に動いている可能性が示唆されるが、その詳しいメカニズムに関しては現在、検討中である。一方、PI3K も多くの明細胞腺癌で活性化していることが知られている。その一部は PIK3CA の変異によるが、それ以外の機序によるものもあると考えられ、PI3K 経路も卵巣明細胞腺癌において主要な細胞内シグナルであると考えられている。PI3K 経路に関しては、これを阻害する分子標的薬として mTOR 阻害剤が良く知られており、卵巣癌でも臨床試験が行われている。一方、MAPK に関しても、分子標的薬 sorafenib がこれを抑制することが知られている。そこで、われわれは、卵巣明細胞腺癌株である RMG-2 を用いてマウスの皮下腫瘍モデルで検討したところ、シスプラチンではほとんど効果を認めなかったが、sorafenib では著明な腫瘍抑制効果を示した[5]。このことから、mTOR 阻害剤、sorafenib いずれも卵巣明細胞腺癌に有効である可能性があるが、個々の症例において、どちらが有効なのか、あるいは併用すべきなのか、に関しては、各々の経路の活性度を症例ごとに割り出してそれに応じた治療を行う個別化の方向性が求められる。

### ストレス回避と代謝

卵巣明細胞腺癌に限らず、癌は何らかの非生理的な状況で増殖を続けているのでさまざまなストレスに曝され

ており、これを回避するメカニズムを備えている。近年、このストレス回避が代謝と密接に関連していることが示されてきている。例えば Ras, Myc, p53 など、発癌に関連する重要な遺伝子が代謝に対しても影響していることが報告されている [6]。

代謝という観点からも、癌は正常細胞と大きく異なっていることが知られている。有名なのが90年前に Otto Warburg が提唱したいわゆる Warburg 効果と呼ばれる現象である。これは、癌は有酸素状態でも酸化的リン酸化を行わず、エネルギー効率のはるかに悪い(嫌気性)解糖系を用いてエネルギー産生を行っている、という現象であり、その特殊性から「好氣的解糖系」とも呼ばれる(図1)。なぜ、癌がこのような解糖系を用いるのか、癌にとってどのようなメリットがあるのかは今日まで明らかになっていない。癌では酸化的リン酸化を担当するミトコンドリアの機能障害があるのでは、という説があったが、実際はそのような例は少ない。低酸素状態に備えるためとか、増殖の材料を供給するための代謝経路だとか、さまざまな説が唱えられているが、決定的なものはない。最近になって、細胞内での酸化的リン酸化の抑制がストレス回避につながるのでは、という考えが提唱されてきている。そのメカニズムはまだ、明らかではないが、癌は多大なストレスを回避するために特殊な代謝を行っている可能性もある(図2)。

われわれは、上記の HNF-1 $\beta$  発現を抑制した明細胞腺癌株 RMG-2 における糖代謝を検討したところ、グルコースの取り込みが減少し、解糖系も抑制されていた[7]。裏返すと卵巣明細胞腺癌に特異的に発現する HNF-1 $\beta$  は解糖系を亢進している可能性がある(図2)。ま

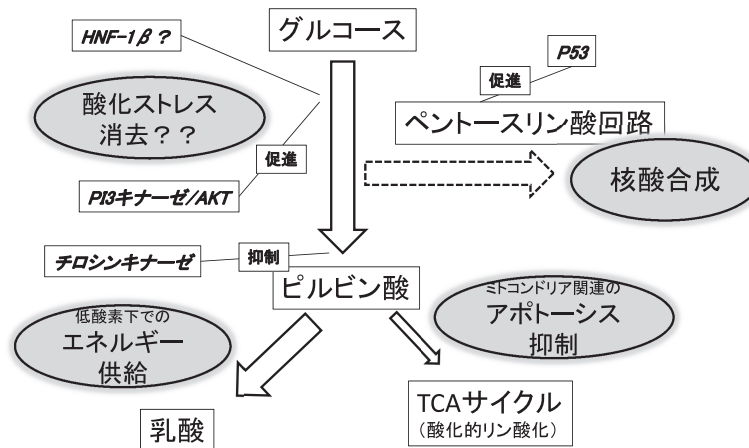


図2 現在まで考えられている Warburg 効果の役割とがん関連遺伝子  
いずれも確定したものではない。

た、この HNF-1 $\beta$  発現抑制株はよりストレスに弱い傾向があり、解糖系との直接の関係はこれから検討する必要があるものの、HNF-1 $\beta$  遺伝子は卵巣明細胞腺癌におけるストレス回避と代謝に深く関与している可能性が高い。今後、これをターゲットとした治療が開発できないか検討中である。

## まとめ

生体内では正常細胞もさまざまなストレスに曝されており、これを回避するメカニズムを備えている。癌細胞はさらに大きなストレス下に増殖するために、正常細胞とは異なったストレス回避の仕組みを獲得していきと考えられている。すなわち、ストレス回避は発癌における、必要不可欠な過程であると考えてよい。内膜症性嚢胞の内容液は多くの酸化ストレス誘導物質を含み、これに曝され続ける内膜症上皮はまさにストレス回避機構を発動しなければ生存できないと考えられ、このような中から、特にストレス抵抗性の強い明細胞腺癌が発生してくるのであろう [8]。このようなストレス回避と発癌、さらには代謝経路との関連を明らかにすることは、発癌の重要な一面を明らかにすると同時に、代謝を介したこれまでとまったく異なる癌治療の開発につながる事が期待される。

## 引用文献

1. Lee JC, Son YO, Pratheeshkumar P, Shi X (2012) Oxidative stress and metal carcinogenesis. *Free Radic Biol Med* 53, 742-757.
2. Yamaguchi K, Mandai M, Toyokuni S, Hamanishi J, Higuchi T, Takakura K, Fujii S (2008) Contents of endometriotic cysts, especially the high concentration of free iron, are a possible cause of carcinogenesis in the cysts through the iron-induced persistent oxidative stress. *Clin Cancer Res* 14, 32-40.
3. Mandai M, Yamaguchi K, Matsumura N, Baba T, Konishi I (2009) Ovarian cancer in endometriosis: molecular biology, pathology, and clinical management. *Int J Clin Oncol* 14, 383-391.
4. Yamaguchi K, Mandai M, Oura T, Matsumura N, Hamanishi J, Baba T, Matsui S, Murphy SK, Konishi I (2010) Identification of an ovarian clear cell carcinoma gene signature that reflects inherent disease biology and the carcinogenic processes. *Oncogene* 29, 1741-1752.
5. Matsumura N, Mandai M, Okamoto T, Yamaguchi K, Yamamura S, Oura T, Baba T, Hamanishi J, Kang HS, Matsui S, Mori S, Murphy SK, Konishi I (2010) Sorafenib efficacy in ovarian clear cell carcinoma revealed by transcriptome profiling. *Cancer Sci* 101, 2658-2663.
6. Dang CV (2012) Links between metabolism and cancer. *Genes Dev* 26, 877-890.
7. Okamoto T, Mandai M, Matsumura N, Yamaguchi K, Kondoh H, Amano Y, Baba T, Hamanishi J, Abiko K, Kosaka K, Murphy S, Mori S, Konishi I Hepatocyte nuclear factor-1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$ ) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma *Mol. Carcinogenesis*, in press
8. Mandai M, Matsumura N, Baba T, Yamaguchi K, Hamanishi J, Konishi I (2011) Ovarian clear cell carcinoma as a stress-responsive cancer: influence of the microenvironment on the carcinogenesis and cancer phenotype. *Cancer Lett* 310, 129-133.