

## 研究 成 果 報 告 書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB	低酸素応答を制御する『酸素センサー』機構の解明と低酸素癌制圧の試み				
研究テーマ (欧文) AZ	Analysis of the oxygen sensing machinery during hypoxic response and possible application to target the hypoxic tumor.				
研究氏 代 表 名 者	カカナ CC	姓)ナカヤマ	名)コウ	研究期間 B	2010 ~ 2012 年
	漢字 CB	中山	恒	報告年度 YR	2012 年
	ローマ字 CZ	Nakayama	Koh	研究機関名	東京医科歯科大学
研究代表者 CD 所属機関・職名	東京医科歯科大学 難治疾患研究所 フロンティア研究室(低酸素生物学)・准教授				
<p>概要 EA (600 字～800 字程度にまとめてください。)</p> <p>低酸素応答は、造血・代謝などを調節して、低酸素下における恒常性維持に働く。Hypoxia Inducible Factor (HIF) は低酸素下で多数の遺伝子発現を調節し、細胞の増殖・分化・アポトーシスなどの細胞応答を制御する。一方で、HIF とは独立した HIF 非依存的経路も、低酸素応答には重要な働きをすることが近年明らかにされてきた。低酸素応答に関わるシグナル伝達機構は、HIF 経路と HIF 非依存的経路に大分することができる。私たちがこれまでに同定した低酸素応答性の巨大タンパク質複合体‘低酸素コンプレックス’は、HIF 経路と HIF 非依存的経路の両者の活性制御に働くことが予想された。そこで、この複合体の役割を明らかにするために、複合体構成タンパク質を質量分析法により網羅的に決定することを試みた。その結果、この複合体が HIF 非依存的な経路を介して低酸素環境下での代謝制御、細胞骨格制御、転写制御などに働くことを明らかにした。構成分子の一つ PRP19 の詳細な機能解析を進め、この分子が複合体を形成することで PHD3 の細胞死促進活性を抑え、低酸素下での細胞死抑制に働くことを明らかにした。さらに、PRP19 は HIF 非依存的な経路で働き、長期にわたる低酸素環境下においてその発現や活性を減少させることで、NF-κB 経路を活性化へと導くことが新たに判明した。その結果、癌転移を促進する MMP1 の発現が誘導されて、がん細胞は移動・浸潤能を高めることを明らかにした。低酸素応答で主たる役割を担うことが知られている HIF 経路に加えて、慢性期の低酸素応答では HIF 非依存的に NF-κB 経路が活性化されて、癌の悪性化に働いていることが示唆された。</p>					
キーワード FA	低酸素応答	タンパク質複合体	PRP19	HIF	

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA								
研究機関番号 AC					シート番号								

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
雑誌	論文標題 <sup>GB</sup>								
	著者名 <sup>GA</sup>		雑誌名 <sup>GC</sup>						
	ページ <sup>GF</sup>	～	発行年 <sup>GE</sup>					巻号 <sup>GD</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	
図書	著者名 <sup>HA</sup>								
	書名 <sup>HC</sup>								
	出版者 <sup>HB</sup>		発行年 <sup>HD</sup>					総ページ <sup>HE</sup>	

欧文概要<sup>EZ</sup>

Hypoxic response is a biological response which regulates erythropoiesis, metabolism and respiration to maintain homeostasis under the low oxygen environment (hypoxia). Hypoxia-Inducible Factor (HIF) is a key transcription factor, which regulates cell growth, differentiation, and apoptosis in hypoxia. Recently, it is demonstrated that HIF-independent pathway also plays an important role under such condition. We have recently identified a hypoxia-responsible large protein complex ‘hypoxia complex’, which is thought to regulate both HIF-dependent and -independent pathways through a number of its components. To understand the role of the complex formation, we utilized mass spectrometry analyses to identify the components of the complex. Based on the mass spectrometry analyses, several candidate proteins were identified, which regulates energy metabolism, cytoskeleton formation, or transcription in a HIF-independent manner. We analyzed one of its components, PRP19, more in detail, and demonstrated that PRP19 inhibits cell death by physically interacting with PHD3 inside the complex. Moreover, PRP19 expression/activity decreases during prolonged hypoxia, which in turn leads to the activation of NF- $\kappa$ B pathway. As a result, NF- $\kappa$ B induces matrix metalloproteinase (MMP) 1, and activates cancer cell motility and invasiveness. Altogether, in addition to the central regulator of hypoxic response ‘HIF’, HIF-independent pathways have important roles as well especially during chronic phase to promote the cancer progression.