

## がんの遠隔転移を担う新規遺伝子ネットワーク UCHL1-HIF-1 の発見

### -新たながん治療法と予後予測法の確立に繋がる基礎研究-

#### 【研究者からのコメント】

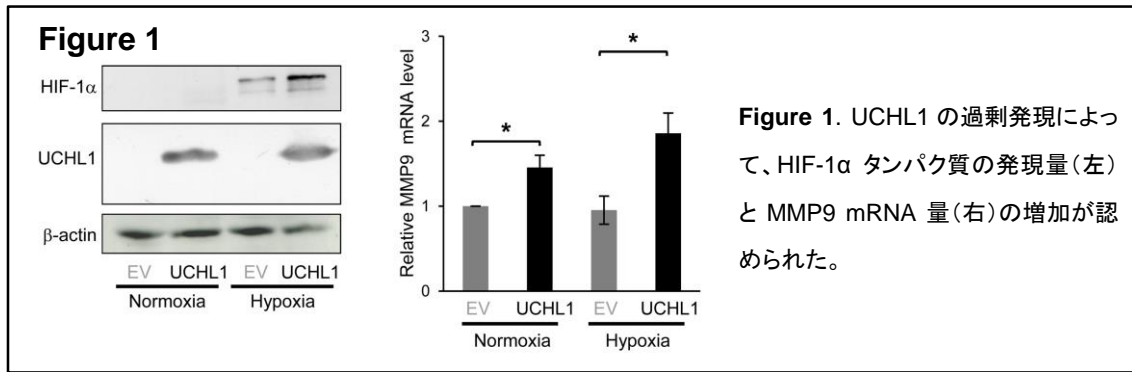
本研究で私達は、悪性腫瘍（がん）の転移を担う新規遺伝子ネットワークとして UCHL1-HIF-1 経路を見出しました。UCHL1-HIF-1 経路の遮断によってがんの転移を抑制するという新たな治療法の確立に繋がることが期待されます。

#### 【概要】

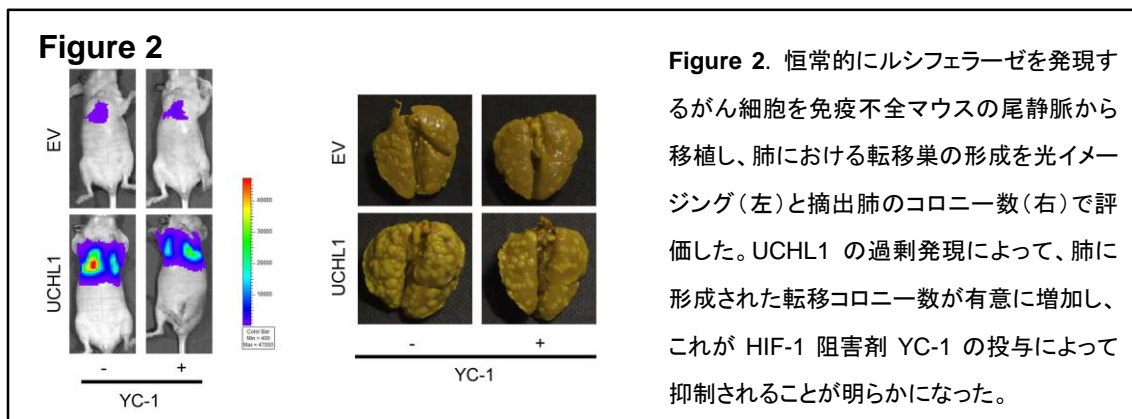
がんの転移はがん患者の主要な死因の一つで、精力的ながん研究を通して克服すべき課題です。これまでの基礎研究および臨床研究から、低酸素誘導性因子 1 (hypoxia-inducible factor 1: HIF-1) という遺伝子が、がんの遠隔転移の成立に於いて重要な役割を果たすことが指摘されてきました。しかし、HIF-1 を活性化してがんの転移を導く遺伝子ネットワークは解明されておらず、有効な治療法を確立する上で大きな障害となっていました。本研究で京都大学医学部附属病院放射線治療科を中心とする研究チームは、HIF-1 活性化因子を網羅的にスクリーニングする遺伝学的手法を確立し、Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCHL1) を同定しました。そして、UCHL1 が HIF-1 を活性化することによって、がん細胞の転移能が亢進すること、逆に UCHL1 の機能を阻害した場合に遠隔転移発生率が有意に低下することを見出し、新たな診断・治療法の確立に向けた道を拓きました。

#### 【研究結果】

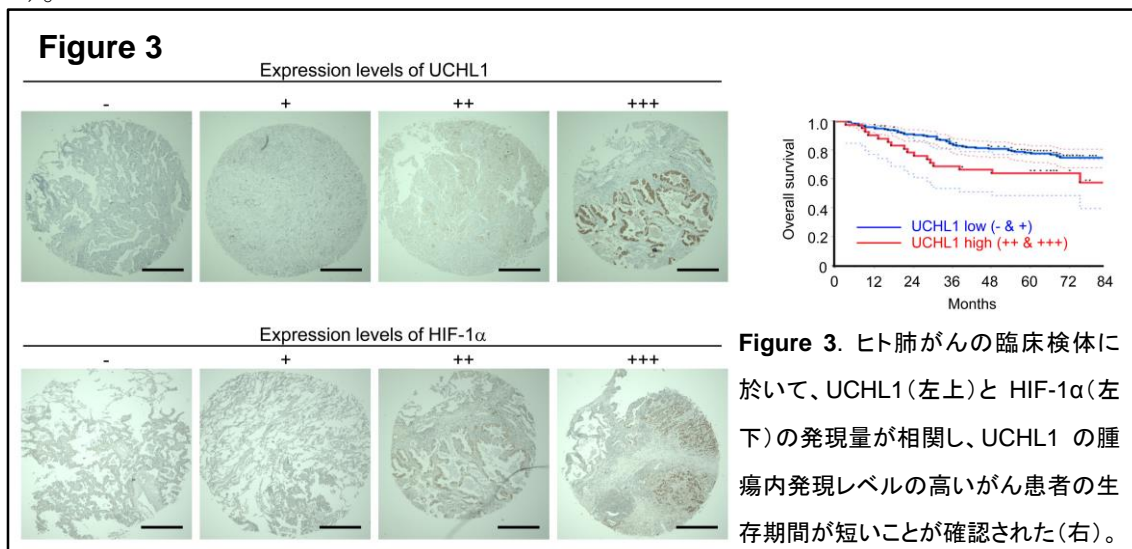
HIF-1 は  $\alpha$  サブユニット (HIF-1 $\alpha$ ) と  $\beta$  サブユニット (HIF-1 $\beta$ ) で構成される転写因子で、その低酸素刺激依存的な活性は主に HIF-1 $\alpha$  の安定性制御に依存することが知られていました。すなわち、HIF-1 $\alpha$  は酸素存在下で VHL によるユビキチン化を受けて分解され、逆に低酸素環境下では安定化して転写因子として機能します。しかし、HIF-1 を活性化する遺伝子ネットワークの詳細は明らかにされていませんでした。この様な背景の中、本研究で私達は、新規の HIF-1 活性化因子として UCHL1 を同定することに成功しました。そして免疫沈降実験を実施することによって、UCHL1 が HIF-1 $\alpha$  タンパク質と結合し、HIF-1 $\alpha$  タンパク質の脱ユビキチン化を促進することを明らかにしました。また、脱ユビキチン化により安定化した HIF-1 $\alpha$  の機能によって、MMP2 や MMP9 といった転移関連遺伝子の発現が誘導されることを確認しました (Figure 1)。



また、マウス肺転移モデルを活用した動物実験を通じて、UCHL1 の過剰発現によってがんの転移能が亢進すること、そしてこれが HIF-1 $\alpha$  遺伝子のノックダウンや HIF-1 阻害剤 (YC-1) で有意に抑制されることが明らかになりました (Figure 2)。



さらに、UCHL1 遺伝子のノックダウンや UCHL1 阻害剤で UCHL1-HIF-1 経路を阻害した場合に、がん細胞の転移能が有意に抑制されることも確認しました。最後に、ヒト乳がんおよびヒト肺がんの臨床検体を対象にした解析を通じて、腫瘍内の UCHL1 発現量が HIF-1 $\alpha$  発現量と相関し、UCHL1 の腫瘍内発現量の高い患者群では術後生存期間が有意に短いことが明らかになりました (Figure 3)。



### 【波及効果】

本研究を通じて、HIF-1 を活性化しがんの転移能を亢進する新規遺伝子として、UCHL1 が同定されました。そして「がんの転移を抑制するための標的分子として、またがん患者の予後を予測する指標（マーカー）として、UCHL1 を活用できること」が世界で初めて示されました。がんの完治に繋がる新たな診断・治療法が開発されることが期待されます。

### 【研究助成】

1. JSPS 最先端・次世代研究開発支援プログラム（NEXT program）
2. JST さきがけ（PRESTO）
3. MEXT 次世代がん研究シーズ戦略的育成プログラム（P-DIRECT）
4. JSPS 科学研究費補助金
5. JSPS 二国間交流事業 日英オープンパートナーシップ
6. JSPS 日中医学交流事業
7. 佐川がん研究助成振興財団
8. 小林がん学術振興会
9. 持田記念医学薬学振興財団
10. 武田科学振興財団
11. 京都大学若手人材派遣事業・スーパージョン万プログラム

### 【共同研究】

本研究成果は、以下の研究室との共同研究を通して得られました。

1. 京都大学大学院 医学研究科 麻酔科学分野
2. 広島大学 原爆放射線医科学研究所 放射線医療開発研究分野
3. 京都大学大学院 医学研究科 乳腺外科学分野
4. 京都大学大学院 医学研究科 呼吸器外科学分野
5. 京都大学大学院 薬学研究科 システムケモセラピー・制御分子学分野
6. Oxford institute for Radiation Oncology, Oxford university, United Kingdom.

### 【掲載論文】

Yoko GOTO, Lihua ZENG, Chan Joo YEOM, Yuxi ZHU, Akiyo MORINIBU, Kazumi SHINOMIYA, Minoru KOBAYASHI, Kiichi HIROTA, Satoshi ITASAKA, Michio YOSHIMURA, Keiji TANIMOTO, Masae TORII, Terumasa SOWA, Toshi MENJU, Makoto SONOBE, Hideaki KAKEYA, Masakazu TOI, Hiroshi DATE, Ester M. HAMMOND, Masahiro HIRAOKA, and Hiroshi HARADA.

UCHL1 provides diagnostic and antimetastatic strategies due to its deubiquitinating effect on HIF-1alpha.

*Nature Communications*, 6:6153. doi: 10.1038/ncomms7153 (2015).