

がん治療薬による乳がん細胞の老化と pH 調整の解明

-新規細胞老化のメカニズム解明に貢献-

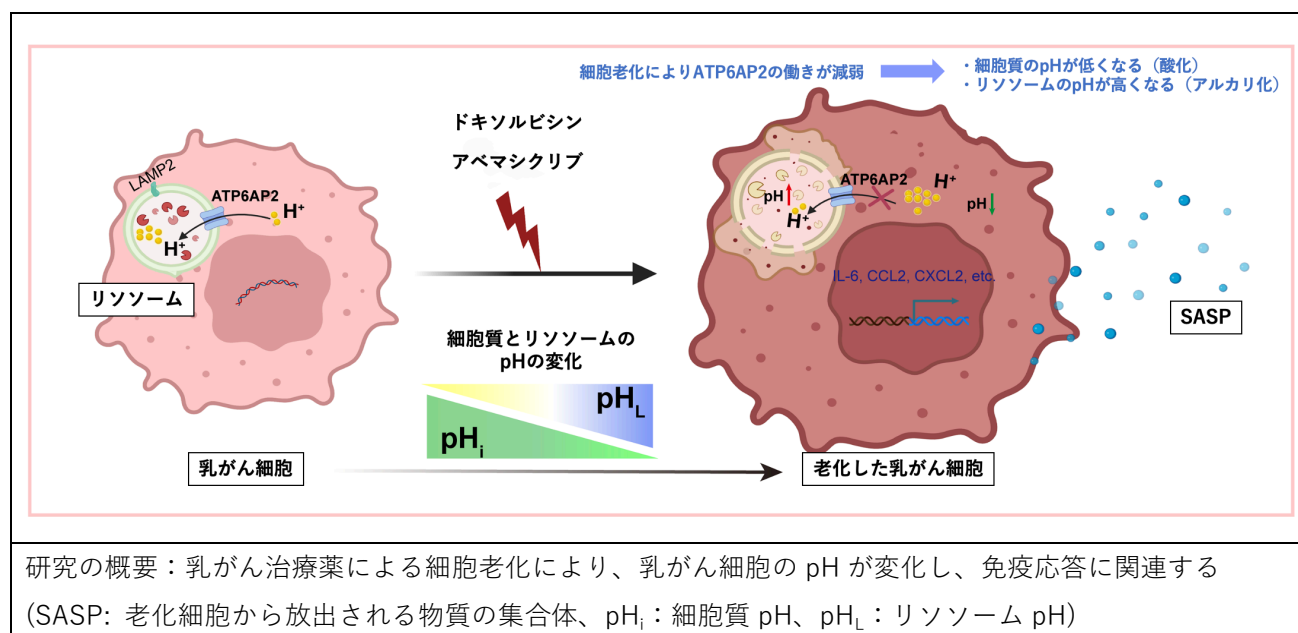
概要

京都大学大学院医学研究科 乳腺外科 河口 浩介助教、同 Wei Li 博士課程学生らの研究グループは、乳がん細胞の老化と治療に関連する新たな研究結果を発表しました。

多くの抗がん薬はがん細胞を老化させる効果がありますが、老化した細胞の細胞内 pH の調整機構はまだよくわかっていません。

この研究では、乳がんの主要な治療薬である、ドキソルビシンとアベマシクリブという薬剤を使用して乳がん細胞を老化させました。その結果、ATP6AP2 というメッセンジャーRNA の減少が、リソソームの機能不全と細胞内の異常な pH レベルを引き起こすことが確認されました。このことにより、老化がん細胞の免疫プロファイルの変化と関連している可能性が示唆されました。

この発見は、抗がん治療への応答としての老化のメカニズムを理解するための新しい知見となります。これにより、乳がん治療の新たな方法やアプローチの開発に寄与する可能性が期待されます。本成果は、2023 年 11 月 22 日に国際学術誌「*Communications Biology*」誌にオンライン掲載されました。



1. 背景

乳がんは、世界中の女性の中で非常に多く見られる病気で、多くの女性の命を奪っています。最近では乳がんの治療法が進歩していますが、それでも多くの患者さんが治療に対して抵抗を示すことがあります。細胞の老化という現象は、私たちの体の普通の細胞やがん細胞の中で自然に起こるものです。

細胞が老化することで、がんの進行を止めたり、免疫の反応を強化することができるのですが、これまでの研究で分かってきました。しかし、治療薬による細胞の老化ががんの進行や治療にどのように関係しているのかは、まだ完全には理解されていません。そして、今回注目されているのが、ATP6AP2 というたんぱく質です。このたんぱく質は、細胞内の酸性度を維持する役割があり、がんの進行にも関与していると言われています。特に、乳がんの主要な治療薬であるドキソルビシンやアベマシクリブを使ったときの細胞の反応にどのように関与しているのか、そのメカニズムはまだ明らかになっていません。さらに、細胞内の酸性度が変わることが、がん細胞の行動にどのように影響するのかも、非常に注目されています。細胞の老化と細胞内の酸性度の関係、そしてこれらが乳がんの治療にどのように関係しているのかを理解することで、新しい治療法の開発への手がかりが得られると考えました。

2. 研究手法・成果

RNA 解析という手法を使って、ドキソルビシンとアベマシクリブ治療後の老化した乳がん細胞でよく出てくる 65 の遺伝子を同定しました。さらに、これらの遺伝子がどのような働きをしているのかを詳しく調査すると、乳がん細胞の老化が、免疫関連の反応を強くすることが明らかになりました。SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype) という集合体が関与すると考えられます。

ドキソルビシンとアベマシクリブによって乳がん細胞が老化すると、細胞内の pH バランスが変わる原因を探りました。結果、ATP6AP2 という遺伝子の働きが低下し、これが pH バランスの崩れの大きな原因であることを発見しました。さらに、この pH バランスの変化が免疫系にも影響を及ぼすことがわかりました。これは、治療後の再発や免疫回避のメカニズムとして考えられる可能性があります。

3. 波及効果、今後の予定

ドキソルビシンとアベマシクリブは乳がんの主要な治療薬であり、免疫活性に関連すると報告されていました。本研究により、これらの薬剤のあらたな免疫に与える影響が明らかになりました。

この研究成果は、乳がん治療における新しい治療法の開発や、再発を防ぐ手段の探求につながる可能性があります。しかし、ATP6AP2 の働きが低下する具体的な原因や、細胞内の pH バランスの変化が免疫系にどのように影響するのかはまだ不明です。今後は、これらの疑問を解明するための研究を続けていきます。

<用語解説>

- pH：pH は、物質が酸性かアルカリ性を示す数値のことを指します。0 から 14 のスケールで示され、7 が中性（水の pH）です。7 より小さい数値は酸性、7 より大きい数値はアルカリ性を示します。例えば、レモンの果汁は酸性で pH が低く、石鹼の液体はアルカリ性で pH が高いです。
- 細胞の老化：細胞の老化は、細胞が分裂や成長を停止し、機能的に老化する現象を指します。これは自然に時間とともに起こるものであると同時に、外部からのストレスや治療薬によっても引き起こされることがあります。
- ドキソルビシンとアベマシクリブ：ドキソルビシンとアベマシクリブは、乳がん治療で使用される薬剤で

す。ドキソルビシンは、がん細胞の DNA を傷つけることでがん細胞の成長を阻止し、アベマシクリブは細胞の成長を制御するたんぱく質を阻害することで、がん細胞の増殖を抑制します。

- ATP6AP2：ATP6AP2 は、細胞内の pH を調節するために必要なタンパク質をコードする遺伝子の一つです。この遺伝子の異常や機能の低下は、細胞内の pH のバランスが崩れる原因となることが示唆されています。
- SASP (Senescence-Associated Secretory Phenotype)：SASP は、細胞老化を迎えた細胞が分泌するさまざまな物質の集合体を指します。これには炎症を引き起こす物質や免疫反応を変化させる物質が含まれます。SASP は、細胞の老化だけでなく、周囲の細胞や組織にも影響を及ぼすことが知られています。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Cellular senescence triggers intracellular acidification and lysosomal pH alkalinized via ATP6AP2 attenuation in breast cancer cells (乳がん細胞における細胞老化は ATP6AP2 の減衰を介して細胞内酸性化とリソソーム pH のアルカリ化を引き起こす)

著者：Wei Li, Kosuke Kawaguchi (責任著者), Sunao Tanaka, Chenfeng He, Yurina Maeshima, Eiji Suzuki, Masakazu Toi

掲載誌： *Communications Biology* DOI : 10.1038/s42003-023-05433-6