## がん細胞の酸性環境適応の分子メカニズム

微生物病研究所 細胞制御分野

教授 三木 裕明 助教 船戸 洋佑



Researchmap https://researchmap.jp/read0056900

Researchman https://researchmap.jp/read0156495





## 研究の概要

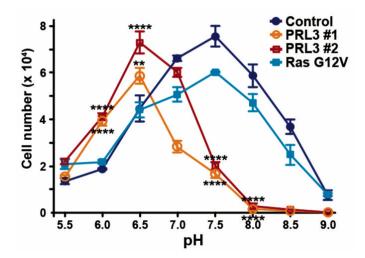
がん細胞はグルコースを大量に消費して乳酸を作る特殊なエネルギー 代謝を行なっており、そのためにがん細胞自身を取り巻く微小環境は 酸性化することが知られる。しかし、通常の細胞にとって有害な酸性 環境の中でがん細胞がどのようにして生存・増殖しているのか長らく 不明だった。私たちは大腸がんの転移巣など、悪性化したがん組織で 特異的に高発現している分子 PRL の働きによって、細胞が酸性環境 で選択的に増殖できるようになることを見つけた。PRL を高発現して いる細胞ではリソソームが細胞膜と融合する lysosomal exocytosis が活発化しており、リソソーム内腔に蓄えたH<sup>+</sup>を排出することで酸 性環境の中でも細胞内 pH を適正なレベルに維持していた。さらに lysosomal exocytosis を阻害することによって酸性環境での選択的 増殖能を失ったがん細胞は生体内での腫瘍形成能も強く阻害されており、 この酸性環境への適応現象の腫瘍形成における重要性も明らかになった。

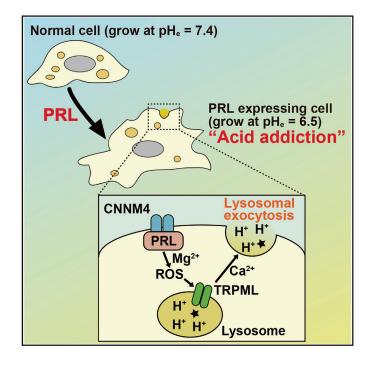
## 研究の背景と結果

がん細胞はグルコースを大量に消費して乳酸を作る特殊なエネル ギー代謝を行なっており、そのためがん細胞自身を取り巻く微小環境 は酸性化していることが知られる。しかし、通常の細胞にとって有害 な酸性環境の中でがん細胞がどのようにして生存・増殖しているのか 長らく不明だった。私たちは大腸がんの転移巣など、悪性化したがん 組織で特異的に高発現している分子 PRL の機能解析を進め、その直接 の結合標的分子として Mg<sup>2+</sup> トランスポーター CNNM を見つけるなど してきた。その中で PRL を高発現した細胞が生理的な pH 7.4付近で はほとんど増殖できず、がん組織で見られる pH 6.5などの酸性環境 で選択的に増殖することを見つけた。この酸性環境への適応現象の仕 組みを明らかにするため CRISPR/Cas9を用いた網羅的な遺伝子ノッ クアウトによるスクリーニングなどを進めた結果、リソソームが細胞 膜と融合する lysosomal exocytosis が活発化していることを見つけ た。lysosomal exocytosis によってリソソーム内腔に蓄えた大量の H<sup>+</sup>を細胞外に分泌して排出することで、酸性環境の中でも細胞内 pH を適正なレベルに維持していた。この lysosomal exocytosis が起こ るためにはリソソーム膜に局在する Ca<sup>2+</sup> チャネル TRPML が必須で あることが知られていたので、この分子をノックアウトしたところ、 PRL 高発現細胞は酸性環境で活発に増えることができなくなった。さ らに PRL 高発現によって生体内での腫瘍形成能が増加したがん細胞 でも、TRPMLノックアウトによって酸性環境での増殖が阻害される と共に、腫瘍形成も大きく減弱することが分かった。これらの結果は lysosomal exocytosis の活発化ががん細胞の酸性環境適応や腫瘍形 成に重要な役割を果たしていることを示しており、がん微小環境の顕 著な特性としての酸性環境への細胞の応答機構を明らかにできた。

## 研究の意義と将来展望

組織の酸性化はがん細胞を取り巻く微小環境の特性として低酸素と 並んでよく知られており、その適応現象の分子基盤を明らかにした重 要な研究成果と言える。がん細胞の生体内での増殖のカギとなる分子 機構が明らかになったことで、それを標的とした新たな診断や治療薬 の開発につながる可能性がある。





Funato, Yosuke; Yoshida, Atsushi; Hirata, Yusuke et al. The oncogenic PRL protein causes acid addiction of cells by stimulating lysosomal exocytosis. Developmental Cell. 2020; 55: 387-397. e8. doi: 10.1016/j.devcel.2020.08.009. Epub 2020 Sep 11

<mark>-ワード</mark>がん、酸性環境、PRL、リソソーム

ライフサイエンス