

悪性固形腫瘍の内部には、血管から十分な酸素が供給されない低酸素環境が存在する。低酸素環境に曝されたがん細胞は、HIF-1を活性化し、低酸素環境への適応（糖代謝のリプログラミング）、低酸素環境の改善（血管新生）、低酸素環境からの回避（転移・浸潤）といった悪性形質を獲得する。がんの悪性進展を制御するためには、HIF-1を中心とする遺伝子ネットワークが活性化するメカニズムを解明することが肝要である。このような状況下で我々は、独自に確立した遺伝学的スクリーニング法によって新規のHIF-1活性化因子を同定することに成功した（HIF-1-Promoting Factor 4: HPF4）。本プロジェクトで我々は、HPF4がHIF-1を活性化する機序、HPF4-HIF-1経路ががんの悪性形質に及ぼす影響、HPF4の腫瘍内発現量と予後不良の相関を解析した。分子細胞生物学的な研究を通じて、HPF4がHIF-1の主要制御サブユニットHIF-1 α の発現には影響を及ぼさず、転写活性化能を亢進することが明らかになった。また、HPF4-HIF-1経路の活性化によって、一連のマトリックスメタロプロテアーゼの発現が誘導され、がん細胞の浸潤能が亢進することが確認された。興味深いことに、HPF4のHIF-1への作用はがん抑制遺伝子p53によって抑制された。最後に、ヒト肺がんにおけるHPF4の発現レベルが高いほど、患者の生命予後が不良であることを見出した。以上の結果から、がん抑制遺伝子p53の機能が失われた時にHPF4がHIF-1を活性化できるようになる、がん細胞が悪性進展するというメカニズムの存在が示唆された。

HPF4・HIF-1・p53の機能的相互作用

