

164 UCHL1-HIF-1 経路が化学放射線治療抵抗性を導く機序の解明

後藤 容子

固形腫瘍においては腫瘍の増殖速度と血管の形成速度が不均衡であり、血管から十分な酸素が供給されない低酸素領域が存在する。低酸素環境下のがん細胞は低酸素誘導性因子 (hypoxia inducible factor 1: HIF-1) を活性化し、血管新生、代謝のリプログラミング、転移・浸潤を来しがんの悪性化をもたらす。これまでに我々の研究室から HIF-1 が放射線治療後のがんの再発において重要な役割を果たすことを明らかにしてきた。また、様々ながん種において、HIF-1 高発現と放射線治療後の生命予後不良との相関が数多く報告されている。

我々は、悪性固形腫瘍内部で HIF-1 を活性化し、がんの悪性形質を亢進する新規遺伝子として Ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCHL1) を同定した (Goto *et al* Nature Communications. 2015)。さらに UCHL1-HIF-1 経路ががんの遠隔転移を担い、がん患者の生命予後不良につながることを明らかにしてきた。

本研究では UCHL1-HIF-1 経路が、がんの遠隔転移形成を担うのみならず、化学放射線治療抵抗性にも寄与しているのではないかと仮説を立て、これを検証した。今回の研究結果から、UCHL1-HIF-1 経路は糖代謝のリプログラミングを起こし、抗酸化物質である還元型グルタチオンの上昇をもたらすことで放射線治療抵抗を獲得することが示唆され、UCHL1-HIF-1 経路が有望な治療標的であることが示された。

UCHL1 は HIF-1 を活性化しがんの遠隔転移を亢進する

