

Hypoxia により誘導される Bid、Bax の発現量低下は HIF-1 依存的または非依存的に起こり、腫瘍の薬剤耐性に貢献する

高木 聡

Hypoxia 条件下の固形腫瘍は放射線治療や化学療法に対し耐性を示すことが知られており、特に薬剤への耐性は、アポトーシス抑制が原因とされる。Hypoxia 条件下におけるヒト大腸がん細胞では、アポトーシス促進タンパク質である Bid 及び Bax の発現低下が報告されていたが、その詳細な抑制機構は不明であった。今回、Bid の発現量低下に HIF-1(Hypoxia-Inducible Factor 1)が関与していること、また、Bax の発現量低下は HIF-1 非依存的に起こることが示され、hypoxia 条件下における薬剤耐性機構の一部が明らかになったので紹介する。

紹介論文

Hypoxia-Mediated Down-regulation of Bid and Bax in Tumors Occurs via Hypoxia-Inducible Factor 1-Dependent and -Independent Mechanisms and Contributes to Drug Resistance

Erler, J. T., et al. & Dive, C.* (Paterson Institute for Cancer Research, UK)

Mol. Cell. Biol., 24, 2875-2889(2004)

要旨

hypoxia 条件下の腫瘍細胞では、一部のアポトーシス促進タンパク質の発現が低下することが報告されている。今回我々は、ヒト大腸がん細胞を hypoxia 条件下で培養することで Bid と Bad がタンパク質レベルだけでなく mRNA レベルで減少することを確認した。解析を行った結果、Bid の減少は HIF-1 α が Bid プロモータ内にある HRE(hypoxia responsive element, positions -8484 to -8475)と結合することでその発現を転写レベルで抑制していた。しかし、Bad の発現低下は HIF-1 の制御によるものではなかった。また、hypoxia では Bax の発現をプロテアソーム非依存的に下げ、それは翻訳効率の低下と相関していることが判明した。さらに、Bid や Bax の発現量低下によってもたらされる細胞の薬剤応答性への影響を検討した結果、hypoxia 条件下では薬剤耐性が上昇するものの、強制的に Bid を過剰発現させた細胞では、topoisomerase II の阻害剤である etoposide に対し高い感受性を示した。

参考文献

Cancer cells surviving hypoxia obtain hypoxia resistance and maintain anti-apoptotic potential under reoxygenation.

Kinoshita, M., et al. & Mochizuki, H.

Int. J. Cancer., 91, 322-326(2001)