

V-ATPase はがん分子標的の一つである

風見 紗弥香

細胞内 pH は代謝の速度を左右する重要な因子の一つであり、細胞内 pH を一定に保つことが細胞の生存や増殖に重要である。しかし、一般にがん細胞は解糖系の亢進などにより酸性代謝物質を盛んに生産し、細胞内 pH の低下や apoptosis 誘導など増殖に不適切な状況を作り出す(acidosis)。最近、浸潤能の高いいくつかのがん細胞で V-ATPase が細胞膜上に高発現していることが報告され、細胞膜 V-ATPase とがん化、浸潤の関係に注目が集まっている。これらの細胞では、プロトン細胞外へ排出して細胞内 pH の低下を防いでいるとともに、細胞外環境を酸性にし、MMP などの細胞外マトリクス分解酵素を活性化し、浸潤・転移能を亢進していると考えられている。今回筆者らは V-ATPase 阻害が腫瘍細胞の増殖および転移能に与える影響を検討するため、高い転移能を持つヒト肝臓がん細胞 (HCCLM3) のプロトンポンプサブユニット *ATP6L* を siRNA によりノックダウンした。その結果プロトン放出およびゼラチナーゼ活性が抑制され、がん細胞の増殖および転移が抑制された。V-ATPase の阻害ががんの転移に直接関与する報告がなされたので紹介する。

紹介論文

The Growth and Metastasis of Human Hepatocellular Carcinoma Xenografts Are Inhibited by Small Interfering RNA Targeting to the Subunit ATP6L of proton Pump

Lu X., Qin W., Li J., Tan N., Pan D., Zhang H., Xie L., Yao G., Shu H., Yao M., Wan D., Gu J., and Yang S. (Shanghai Jiao Tong University, Shanghai, People's Republic of China)

Cancer Res. 2005; **65**: 6843-9

要旨

浸潤能の高いいくつかのがん細胞では V-ATPase が細胞膜上に高発現しており、細胞外にプロトンを排出して pH_i の酸性化を防ぎ、 pH_e を酸性化して ECM 分解酵素を活性化し、浸潤・転移能を亢進していると考えられている。高い転移能を持つヒト肝臓がん細胞 (HCCLM3) の V-ATPase プロトンポンプサブユニット *ATP6L* を siRNA によりノックダウンしたところ、*in vitro* においてプロトン放出が阻害され、 pH_e の酸性化、浸潤、MMP-2 の発現、ゼラチナーゼ活性が抑制された。また、*in vivo* において増殖および転移能が著しく抑えられた。これらのことから *ATP6L* のノックダウンによる V-ATPase の阻害はプロトン放出およびゼラチナーゼ活性を低下させ、がんの増殖および転移を効果的に抑制することが明らかとなった。

参考論文 Overexpression of Vacuolar ATPase 16-kDa Subunit in 10T1/2 Fibroblasts Enhances Invasion with Concomitant Induction of Matrix Metalloproteinase-2

Kubota S. and Seyama Y. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; **278**: 390-4.