

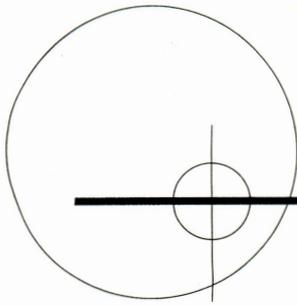
AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

分子消化器病 (2005.06) 2巻2号:156～159.

シグナル伝達を理解するために必要な知識
PI3K-Aktを介するシグナル伝達

丹野誠志, 柳川伸幸, 高後 裕



PI 3 K-Akt を介するシグナル伝達

丹野誠志* 柳川伸幸** 高後 裕**

はじめに

Phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3 K) とその下流に位置する Akt の経路は増殖因子や接着因子などの刺激によって活性化され、細胞の増殖、生存促進に重要な役割を果たすことが報告されている。近年、PI 3 K-Akt 経路は細胞の癌化にも関与することが示され、それを制御することで癌治療にも応用しようとする試みがある。

本稿では、PI 3 K-Akt 経路のシグナル伝達機構と最近の関連研究について概説する。

PI 3 K-Akt シグナル伝達経路

PI 3 K は細胞膜の構成成分であるイノシトールリン脂質 PI-4,5-P₂ の 3 位水酸基をリン酸化する酵素であり、その活性化は細胞内の PI-3,4,5-P₃ レベル上昇を引き起こす¹⁾。PI 3 K は現在までに多数のアイソフォームが同定されており、class I の PI 3 K はチロシンキナーゼ型レセプターによって活性化を受けるヘテロダイマー

型(制御サブユニット p 85 と触媒サブユニット p 110)のタイプ(class I A)と G 蛋白共役型のレセプターによって活性化されるタイプ(class I B)に分類されている。

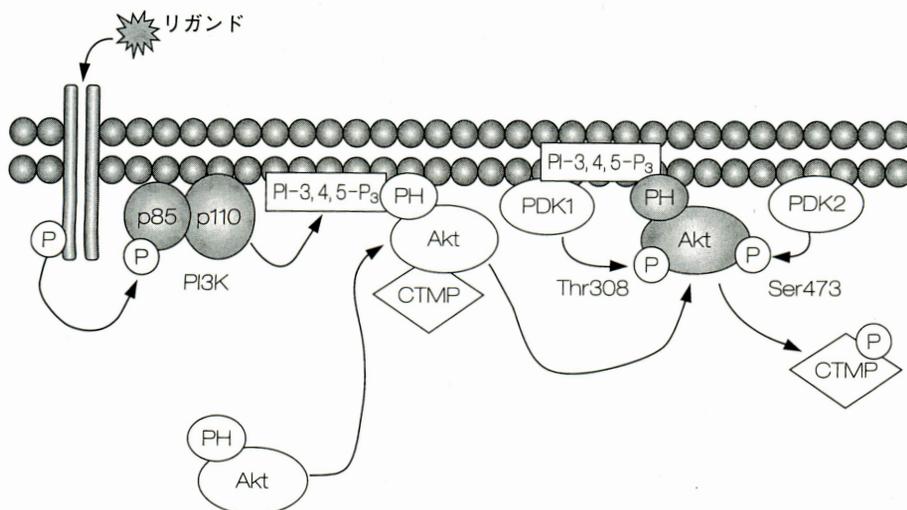
本稿では癌化における役割が最も明らかにされている class I A の PI 3 K について述べる。PI 3 K によって産生された PI-3,4,5-P₃ は pleckstrin homology (PH) ドメインとよばれる約 120 アミノ酸程度の配列を認識し強く結合するため、PH ドメインを有するさまざまな細胞内シグナル伝達分子は細胞膜にリクルートされ、細胞の増殖、生存、遊走、代謝などへとつながる多数のシグナル伝達経路の活性化が引き起こされる。

セリン/スレオニンキナーゼである Akt (別名 PKB; protein kinase B) は PH ドメインを有しており、PI 3 K の下流で活性化される最も研究が進んだシグナル伝達分子の 1 つである²⁾。Akt はその PH ドメインと PI-3,4,5-P₃ の相互作用によって細胞膜へ移行し、PDK 1 と PDK 2 によって 308 位スレオニン残基 (Thr 308) と 473 位セリン残基 (Ser 473) がそれぞれリン酸化されて活性化型 Akt となる (図 1)。通常 Akt は carboxy-terminal modulator protein (CTMP) と結合しリン酸化されないようにブロックされているが、細胞膜への移行によって CTMP がリン酸化され Akt と解離することで PDK 1 と PDK 2 によるリン酸化を受けると考えられている。Akt は最初に T 細胞リンパ腫を引き起こすレトロウイルス AKT 8 の原癌遺伝子 *v-Akt* の細胞性ホモログと

KEY WORDS

- ◎ phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3 K)
- ◎ Akt
- ◎ イノシトールリン脂質
- ◎ シグナル伝達

* TANNO Satoshi/旭川医科大学総合診療部, ** YANAGAWA Nobuyuki, KOHGO Yutaka/旭川医科大学第三内科



図① PI3K-Akt 経路の制御メカニズム

PI3K はチロシンキナーゼ型レセプター細胞内ドメインの自己リン酸化によって活性化される。PI3K によって産生された PI-3,4,5-P₃ と Akt の PH ドメインの相互作用によって Akt は細胞膜へ移行する。細胞膜では CTMP との結合によって Akt のリン酸化は通常ブロックされているが、CTMP がリン酸化されると Akt と解離し PDK1 や PDK2 によって Akt は Thr308 と Ser473 のそれぞれがリン酸化され活性型 Akt となる。PI3K : phosphatidylinositol 3-kinase, PI-3,4,5-P₃ : phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate, PH : pleckstrin homology, CTMP : carboxy-terminal modulator protein, PDK1/2 : phosphoinositide-dependent protein kinase 1/2.

して同定されたが、近年 CTMP の過剰発現は v-Akt でトランスフォームされた細胞の表現型をリバースすることが示され Akt の負の制御因子とされている³⁾。活性型 Akt は、糖代謝やアンチアポトーシス、転写などに関与するさまざまな細胞内シグナル伝達分子を活性化し、最終的に細胞の生存維持に強力にはたらくと考えられている (図②)。

PI3K-Akt 経路と癌の発生・進展

Akt には 3 つのアイソフォーム Akt1, Akt2, Akt3 があり、いずれも癌化と深くかかわることが示唆されている。Akt1 は胃癌や前立腺癌、乳癌、卵巣癌、甲状腺腫瘍、Akt2 は膵癌や卵巣癌、Akt3 は前立腺癌や乳癌などでの発現の増幅や活性亢進が報告されている⁴⁾⁵⁾。また、活性型 Akt は NIH3T3 細胞をトランスフォームすること、活性型 Ras と協調的に脳のグリオーマ形成を促進することが報告されており、Akt 経路の異常が細胞生存維持を促進し癌の発生や進展に貢献すると考えられている。癌の発生や進展における Akt 経路の役割について近

年までに報告されているおもなものを表①に示す。活性型 Akt は p21^{Waf1} の細胞内局在化や p27^{Kip1} リン酸化を誘導し、アポトーシス促進因子である BAD や (pro) caspase-9 を不活化し、アンチアポトーシス分子である NF-κB に対する IKK を活性化するなど癌の発生や進展に深く関与している。表には示していないが、癌の臨床診断で positron emission tomography (PET) の原理として利用される癌細胞における糖代謝の亢進にも Akt 経路が貢献していると考えられる。このように癌の発生や進展には Akt とその下流の分子が多数関与しており、PI3K-Akt 経路を制御するメカニズムは癌治療の新たなターゲットになりうると考えられている⁶⁾。

PI3K-Akt 経路と癌治療

前述したように、PI3K-Akt 経路の異常は細胞のアポトーシス制御に深く関与している。近年、癌細胞における PI3K-Akt 経路の異常が抗癌剤や放射線に対する感受性にも影響することが知られてきている。高 Akt 活性を有する癌細胞では PI3K-Akt 経路の選択的阻害薬で

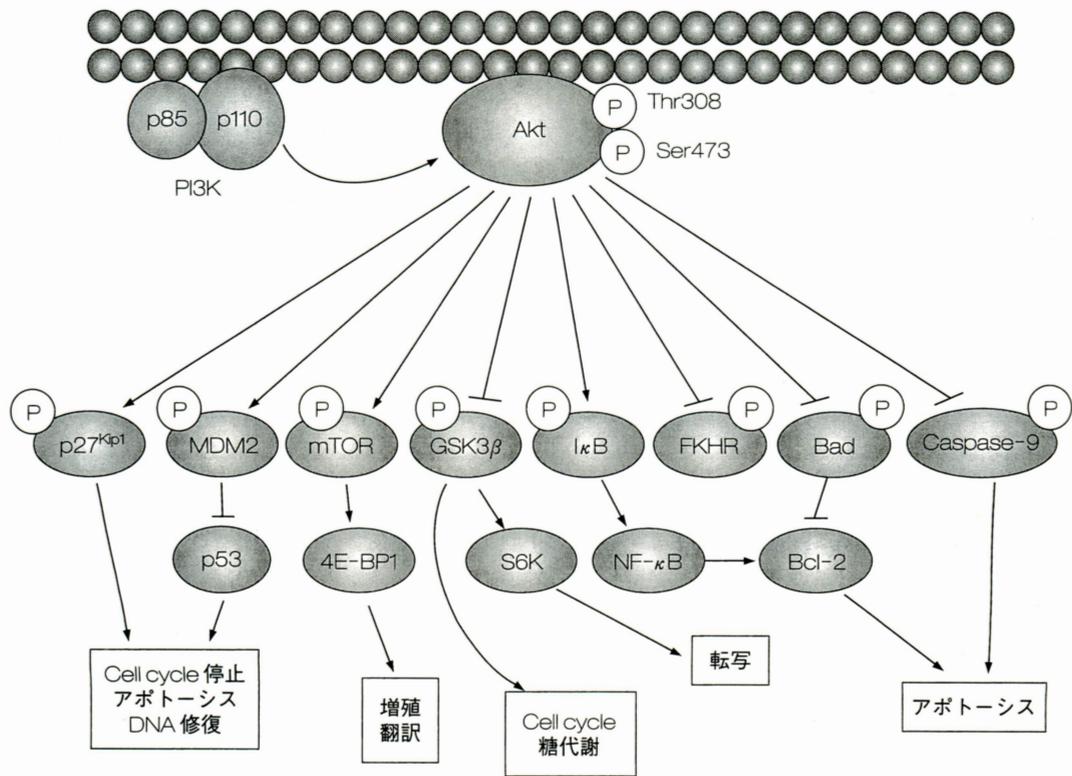


図2 PI 3 K-Akt 経路の活性化による細胞内シグナル伝達の変化

活性化 Akt はアポトーシスや cell cycle, 転写, 糖代謝などにかかわる多数の細胞内シグナル伝達分子をリン酸化し, 最終的に強力な細胞生存促進因子としてはたらく. GSK 3 β : glycogen synthase kinase-3 β , NF- κ B: nuclear factor of κ B, mTOR: mammalian target of rapamycin, S6K: p 70 ribosomal protein S6 kinase, FKHR: a member of the Forkhead family of transcription factors, IKK: I κ B kinase, I κ B: inhibitor of NF- κ B, 4E-BP1: eukaryotic initiation factor 4 E binding protein 1.

ある LY 294002 の前処理によって低 Akt 活性の細胞にくらべて有意にエトポシドやゲムシタピン, パクリタキセルで誘導されるアポトーシスが增強され, 優性抑制型 Akt 発現によっても增強される⁷⁾. 反対に, 低 Akt 活性の細胞に活性化 Akt を遺伝子導入すると抗癌剤や放射線によるアポトーシスの低下が認められる. また, 活性化 Ras を有する癌細胞では LY 294002 前処理による Akt 経路のブロックによって正常型 Ras の細胞にくらべて有意に放射線で誘導される細胞死が増加することが報告されている⁸⁾. さらに, 野生型 Ras の細胞に活性化 PI 3 K を導入すると放射線抵抗性が増すことから, 癌細胞の放射線抵抗性における PI 3 K-Akt 経路の重要性が示されている. われわれは, 外科切除で得られたヒト胆管癌組織を用いて活性化 Akt に対するポリクローナル抗体による免疫染色をおこない, ヒト胆管癌の 84% と高率に活

性 Akt の発現を認めることを見出した. さらに, 胆管癌由来細胞株において Akt 活性を選択的阻害薬や優性抑制型 Akt 発現によってブロックすると放射線感受性が亢進すること, 反対に活性化 Akt を遺伝子導入すると放射線感受性の低下がみられることを報告した⁹⁾. 胆管癌では腔内照射などの放射線治療がおこなわれており, Akt 経路の阻害薬併用により臨床的治療効果を向上させる新たな治療が期待できるのではないかと考えている.

おわりに

以上述べてきたように, PI 3 K-Akt 経路はさまざまな下流分子を活性化し細胞の増殖・生存を促進することによって癌の発生や進展に関与すると考えられる. この経路を負に制御するメカニズムの解明が進み標的分子が明

表① 癌の発生・進展における Akt 経路の役割

| 癌の発生・進展 | Akt 経路の役割 |
|----------------|---|
| 自律性増殖シグナル | Akt の過剰発現による増殖因子への反応性亢進 |
| 負の制御シグナルへの反応低下 | Mdm2 の核内移行促進による p53 経路の抑制 p21 ^{Waf1} と p27 ^{Kip1} の細胞内局在化 cyclin D1/D3 の安定化 |
| 細胞死の抑制 | アポトーシス促進因子 BAD と caspase-9 の不活化 I κ B kinase (IKK) の活性化による NF- κ B 活性の亢進 FKHR の活性化による Fas リガンドの発現低下 |
| 無限の細胞分裂 | hTERT のリン酸化によるテロメラーゼ活性の亢進 |
| 血管新生 | eNOS の活性化と VEGF の発現促進による血管新生能亢進 |
| 浸潤と転移 | MMP (細胞外基質分解酵素) の発現促進による浸潤能亢進 |

らかになれば癌治療に応用可能になるのではないかと考えられる。実際にさまざまな small molecule inhibitor がスクリーニングされ開発されて実験動物では効果をあげており¹⁰⁾、今後さらに PI 3 K-Akt 経路を標的とした新たな癌治療法の発展が期待される。



文 献

- 1) Wymann MP, Zvelebil M, Laffargue M : Phosphoinositide 3-kinase signaling-which way to target? *Trends in Pharmacological Sciences* **24** : 366-376, 2003
- 2) Testa JR, Bellacosa A : AKT plays a central role in tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* **98** : 10983-10985, 2001
- 3) Maira SM, Galetic I, Brazil DP *et al* : Carboxyl-terminal modulator protein (CTMP), a negative regulator of PKB/Akt and v-Akt at the plasma membrane. *Science* **294** : 374-380, 2001
- 4) Altomare DA, Tanno S, De Rienzo A *et al* : Frequent activation of AKT2 kinase in human pancreatic car-

- cinomas. *J Cell Biochem* **88** : 470-476, 2003
- 5) Tanno S, Tanno S, Mitsuuchi Y *et al* : AKT activation up-regulates insulin-like growth factor I receptor expression and promotes invasiveness of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res* **61** : 589-593, 2001
- 6) Thompson JE, Thompson CB : Putting the rap on Akt. *J Clin Oncol* **22** : 4217-4226, 2004
- 7) Brognard J, Clark AS, Ni Y *et al* : Akt/protein kinase B is constitutively active in non-small cell lung cancer cells and promotes cellular survival and resistance to chemotherapy and radiation. *Cancer Res* **61** : 3986-3997, 2001
- 8) Gupta AK, Bakanauskas VJ, Cerniglia GJ *et al* : The Ras radiation resistance pathway. *Cancer Res* **61** : 4278-4282, 2001
- 9) Tanno S, Yanagawa N, Habiro A *et al* : Serine/threonine kinase AKT is frequently activated in human bile duct cancer and is associated with increased radio-resistance. *Cancer Res* **64** : 3486-3490, 2004
- 10) Yang L, Dan HC, Sun M *et al* : Akt/protein kinase B signaling inhibitor-2, a selective small molecule inhibitor of Akt signaling with antitumor activity in cancer cells overexpressing Akt. *Cancer Res* **64** : 4394-4399, 2004