

# AMCoR

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

分子消化器病 (2008.06) 5巻2号:151~155.

**【消化器疾患におけるアポトーシスを見直す】**  
抗癌剤はどのような分子機構を介してアポトーシスを誘導するのか?

丹野誠志, 高後 裕

## 抗癌剤はどのような分子機構を介して アポトーシスを誘導するのか？

丹野誠志\* 高後 裕\*\*

### KEY WORDS

抗癌剤, 膵癌, アポトーシス, ストレス応答キナーゼ, p38 MAPK

### SUMMARY

多くの抗癌剤は癌細胞におもにアポトーシスを誘導することでその作用を発揮する。抗癌剤によって誘導されるアポトーシスの多くはカスパーゼ経路を介することが報告されており、ミトコンドリアやデスレセプターを介するシグナルがカスパーゼ経路の活性化に関与している。さらに、さまざまなキナーゼによるシグナル伝達経路の活性化が抗癌剤によるアポトーシスの制御に重要な役割を果たしており、とくにストレス応答キナーゼである p38 MAPK を介する経路の活性化は、抗癌剤による細胞の損傷をアポトーシスシグナルへと変換し、アポトーシス誘導過程において重要であることが明らかになってきた。抗癌剤がアポトーシスを誘導する分子機構を解明することは、抗癌剤の効果増強や副作用の軽減、分子標的薬などの新規薬剤開発にも役立つものと期待される。

### はじめに

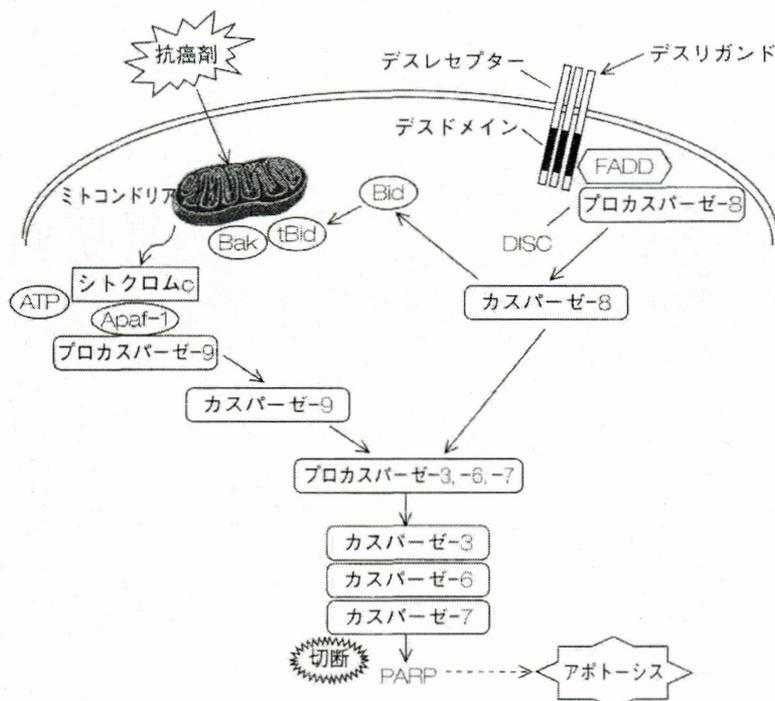
抗癌剤の多くは DNA や微小管といった、細胞にとって必要不可欠な構成成分を標的として損傷を与えており、それらの損傷がアポトーシス誘導においても重要な役割を果たしている。癌細胞には、抗癌剤によって受けた損傷とその重症度を認識するためのセンサーとなる細胞内分子機構が存在しており、これらが細胞の損傷程度に応じてアポトーシス誘導の制御をおこなうと考えられている。

本稿では、抗癌剤がどのような分子機構を介してアポトーシスを誘導するのか、これまでの報告を中心に、関連する研究結果について概説する。

### 抗癌剤はカスパーゼ依存性アポトーシス経路を活性化する

抗癌剤で誘導されるアポトーシスには、ミトコンドリアとデスレセプター (death receptor) を介した2つの経路が考えられている (図1)<sup>1,2)</sup>。いずれの経路もカスパーゼの活性化を介してアポトーシスを引き起こすこと

\* Tanno Satoshi / 旭川医科大学総合診療部, \*\* Kohgo Yutaka / 旭川医科大学消化器・血液腫瘍制御内科



図① 抗癌剤はカスパーゼ依存性アポトーシス経路を活性化する

ミトコンドリアを介する経路では、Bid がカスパーゼ-8 によって切断され、活性化された tBid は Bak とともにミトコンドリア膜の透過性を亢進させ、シトクロム c を細胞膜に漏出させる。シトクロム c は ATP と共同で Apaf-1 を介してプロカスパーゼ-9 を活性化し、カスパーゼ-3 が活性化されアポトーシスが実行される。desレセプターを介する経路では、desドメインに FADD が結合し、プロカスパーゼ-8 との結合が促進されることで、DISC とよばれる複合体が形成され、DISC において活性化されたカスパーゼ-8 はカスパーゼ-3、-6、-7 を活性化する。こうして、細胞内のさまざまな蛋白質が切断され、失活されることによってアポトーシスが誘導される。PARP: poly (ADP-ribose) polymerase.

(Roos WP *et al.* 2006<sup>10)</sup> より改変引用)

が報告されており、前駆体として細胞内に存在するカスパーゼがアポトーシスシグナルによってつぎつぎと活性化され、アポトーシスの実行因子としてはたらくことが知られている。カスパーゼにはイニシエータカスパーゼであるカスパーゼ-8、-9、-10 と、エフェクターカスパーゼであるカスパーゼ-3、-6、-7 のグループがある。

### ■ ミトコンドリアは抗癌剤によるアポトーシス誘導を制御する

ミトコンドリアを介する経路には、bcl-2 ファミリー分子の一つである Bid が関与しており、カスパーゼ-8 によって切断され活性化された truncated Bid (tBid) は、同様に bcl-2 ファミリー分子でありアポトーシス促進作

用を有する Bak とともにミトコンドリア膜の透過性を亢進させ、シトクロム c を細胞膜に漏出させる (図①)<sup>3)</sup>。シトクロム c は ATP と共同で apoptotic protease activating factor (Apaf)-1 を介してイニシエータカスパーゼであるプロカスパーゼ-9 を活性化し、活性化型カスパーゼ-9 はエフェクターカスパーゼのカスパーゼ-3 を活性化し、アポトーシスが実行される。

このように、抗癌剤によってミトコンドリアが刺激を受けると、ミトコンドリアの膜透過性を制御する bcl-2 ファミリー蛋白質がシトクロム c 漏出を調節することによってアポトーシス誘導の制御をおこなっている。

## ■ デスレセプターを介するアポトーシスシグナルは癌治療の標的となる

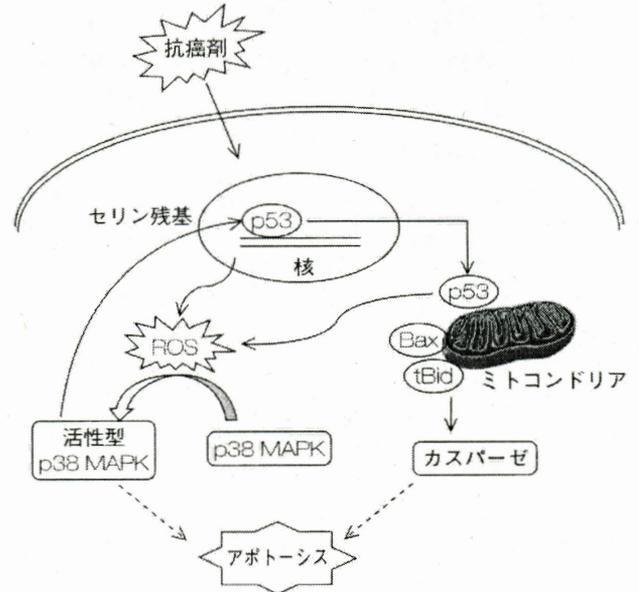
デスレセプターを介する経路には、Fas、TRAIL レセプター (DR4, DR5) などが含まれる (図①)<sup>4)</sup>。デスレセプターの細胞内領域にはデスドメイン (death domain) とよばれる細胞死誘導に必須の領域があり、Fas リガンドなどのデスリガンドがデスレセプターに結合すると、そのデスドメインに Fas-associated protein with death domain (FADD) をはじめとするアダプター分子が結合し、さらにプロカスパーゼ-8 との結合が促進されることで、これらは death-inducing signaling complex (DISC) とよばれる複合体を形成する。DISC において活性化されたカスパーゼ-8 はカスパーゼ-3、-6、-7 などの下流に位置するエフェクターカスパーゼを活性化し、これらによって細胞内のさまざまな蛋白質が切断され、失活されることによってアポトーシスが誘導される。

デスレセプターを介したこのようなアポトーシスシグナルを直接の標的としたさまざまな新規薬剤が開発されており、従来の抗癌剤との併用も検討されている<sup>5)6)</sup>。

## ■ ストレス応答キナーゼ p38 MAPK は抗癌剤誘導アポトーシスを制御する

抗癌剤は癌細胞に自己修復不可能な損傷を与える強力なストレスであるが、細胞はこれらストレスを正確に認識し、情報として迅速に核内へ伝達するための精巧な細胞内分子機構を備えている。p38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路はこのような分子機構の一つと考えられている (図②)<sup>7)</sup>。すなわち、p38 MAPK 経路は、細胞外からのストレスに反応して活性化されるストレス応答キナーゼカスケードとして、自己修復不可能なストレスに反応して活性化されることでアポトーシスシグナルを制御しており、このアポトーシスの誘導には p38 MAPK の持続的な活性化が必要と考えられている<sup>8)</sup>。

ストレス応答キナーゼ p38 MAPK が抗癌剤によるアポトーシスにどのように関わっているのか、未知の部分が多いものの、近年、次第にその分子機構が明らかにされてきている (図②)。抗癌剤自身、または抗癌剤によ



図② ストレス応答キナーゼ p38 MAPK は抗癌剤誘導アポトーシスを制御する

抗癌剤自身、または抗癌剤による DNA 損傷を介して二次的に ROS が生成され、これによって p38 MAPK が活性化されると、tBid や Bax のミトコンドリアへの移動が促進されて膜電位の変化を生じ、これに伴うシトクロム c の漏出によってカスパーゼが活性化され、アポトーシスが誘導されるとの報告がある。さらに、抗癌剤で DNA が損傷されると、アポトーシス誘導因子としての機能を有する p53 の Ser<sup>15</sup>、Ser<sup>33</sup>、Ser<sup>46</sup> を活性型 p38 MAPK が直接リン酸化することで、アポトーシスを促進することが報告されている。

(Bragado P *et al.*, 2007<sup>9)</sup>より改変引用)

る DNA 損傷を介して二次的に活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) が生成され、これによって p38 MAPK が活性化されて Bid の切断亢進や Bax のミトコンドリアへの移動が促進され膜電位の変化を生じ、シトクロム c の漏出によってカスパーゼが活性化され、アポトーシスが誘導されるとの報告がある<sup>9)</sup>。さらに、抗癌剤で DNA が損傷されると、アポトーシス誘導因子としての機能を有する p53 の Ser<sup>15</sup>、Ser<sup>33</sup>、Ser<sup>46</sup> を、活性型 p38 MAPK が直接リン酸化することでアポトーシスを促進することが報告されている<sup>10)</sup>。

## ■ 抗癌剤ゲムシタビンは p38 MAPK 活性化を介して隣癌細胞にアポトーシスを誘導する

筆者ら<sup>11)12)</sup>はこれまで、消化器癌のなかで最も難治癌

で予後不良の膀胱癌と、その第一選択薬である抗癌剤ゲムシタピン (GEM) に注目し、p38 MAPK が膀胱癌細胞の GEM 誘導アポトーシスにどのようにかかわっているのか検討し、その重要性について報告してきた。すなわち、GEM 曝露によってヒト膀胱癌細胞株では p38 MAPK が活性化されること、カスパーゼ経路の活性化に p38 MAPK が必要であること、選択的阻害薬 SB203580 を用いて p38 MAPK 活性化を阻害することで GEM 誘導アポトーシスが抑制されることを示し、p38 MAPK 経路は GEM 誘導アポトーシスの制御に深く関与することを報告した<sup>13)~15)</sup>。

このように、ストレス応答キナーゼ p38 MAPK は膀胱癌細胞において、GEM によるアポトーシスシグナルに深く関与していると思われる。臨床的に膀胱癌はほとんどの抗癌剤に低感受性で、容易に抵抗性を獲得するため、消化器癌のなかで最も予後不良であることが知られている<sup>16)</sup>。筆者らは、このような膀胱癌の抗癌剤抵抗性にかかわるメカニズムとして、ストレス応答シグナル p38 MAPK が重要な役割を担うのではないかと推測し、研究を進めている。

近年、p38 MAPK を介する抗癌剤誘導アポトーシスの新たな分子機構として、抗癌剤によって活性化された p38 MAPK が細胞表面に存在する上皮細胞増殖因子レセプター (epidermal growth factor receptor: EGFR) の内在化 (internalization) を誘導することで細胞死を促進することが明らかにされてきており<sup>17)~19)</sup>、今後の展開が期待される (図3)。

## おわりに

抗癌剤がどのような分子機構を介してアポトーシスを誘導するのかについて概説した。抗癌剤によって誘導される細胞死には、本稿で述べたアポトーシスに加えて、オートファジー、ネクローシスなどの細胞死も関連すると考えられている。また、アポトーシスにもカスパーゼを介さない経路のあることが知られているが、抗癌剤との関連については未知の部分が多く、本稿では割愛することとした。

癌細胞におけるアポトーシスシグナルは抗癌剤への抵抗性とも密接に関係すると考えられており、抗癌剤がど

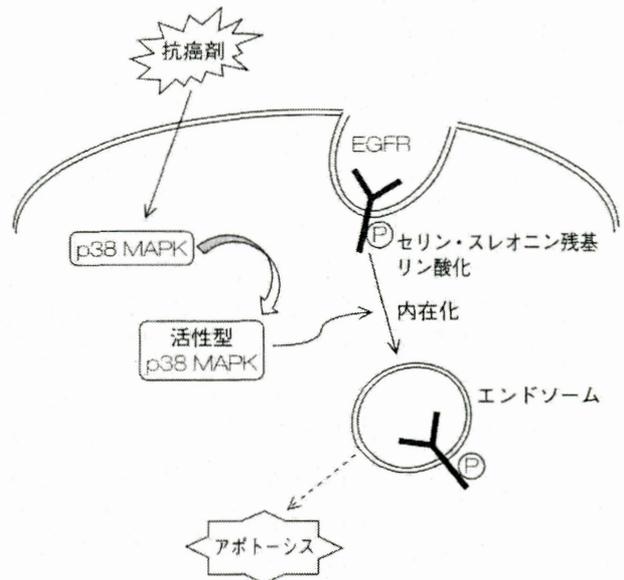


図3 p38 MAPK を介する抗癌剤誘導アポトーシスの新たな分子機構

抗癌剤によって活性化された p38 MAPK は、細胞表面に存在する EGFR のセリン・スレオニン残基をリン酸化し、内在化を促進させることで細胞死を誘導することが報告されている。

(Zwang Y *et al.* 2006<sup>18)</sup> より改変引用)

のような分子機構を介してアポトーシスを誘導するのかについての研究成果は、抗癌剤の効果増強や副作用の軽減、分子標的薬などの新規薬剤開発にも貢献するものと期待される。



## 文献

- 1) Ricci MS, Zong WX: Chemotherapeutic approaches for targeting cell death pathways. *Oncologist* **11**: 342-357, 2006
- 2) Kim R: Recent advances in understanding the cell death pathways activated by anticancer therapy. *Cancer* **103**: 1551-1560, 2005
- 3) Galluzzi L, Larochette N, Zamzami N *et al*: Mitochondria as therapeutic targets for cancer chemotherapy. *Oncogene* **25**: 4812-4830, 2006
- 4) Nagata S: Apoptosis by death factor. *Cell* **88**: 355-365, 1997
- 5) Mollinedo F, Gajate C: Fas/CD95 death receptor and lipid rafts: new targets for apoptosis-directed cancer therapy. *Drug Resist Updat* **9**: 51-73, 2006
- 6) Rowinsky EK: Targeted induction of apoptosis in cancer management: the emerging role of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor activating agents. *J*

- Clin Oncol* **23** : 9394-9407, 2005
- 7) Olson JM, Hallahan AR : p38 MAP kinase : a convergence point in cancer therapy. *Trends Mol Med* **10** : 125-129, 2004
- 8) Schultz RM : Potential of p38 MAP kinase inhibitors in the treatment of cancer. *Prog Drug Res* **60** : 59-92, 2003
- 9) Bragado P, Armesilla A, Silva A *et al* : Apoptosis by cisplatin requires p53 mediated p38 $\alpha$  MAPK activation through ROS generation. *Apoptosis* **12** : 1733-1742, 2007
- 10) Roos WP, Kaina B : DNA damage-induced cell death by apoptosis. *Trends Mol Med* **12** : 440-450, 2006
- 11) 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 radioresistance. *Cancer Res* **64** : 3486-3490, 2004
- 12) Tanno S, Nakano Y, Osanai M *et al* : A Phase I study of oral uracil-tegafur prior to weekly intravenous gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Chemotherapy* **52** : 98-102, 2006
- 13) Habiro A, Tanno S, Koizumi K *et al* : Involvement of p38 mitogen-activated protein kinase in gemcitabine-induced apoptosis in human pancreatic cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* **316** : 71-77, 2004
- 14) Koizumi K, Tanno S, Nakano Y *et al* : Activation of p38 mitogen-activated protein kinase is necessary for gemcitabine-induced cytotoxicity in human pancreatic cancer cells. *Anticancer Res* **25** : 3347-3353, 2005
- 15) Nakano Y, Tanno S, Koizumi K *et al* : Gemcitabine chemoresistance and molecular markers associated with gemcitabine transport and metabolism in human pancreatic cancer cells. *Br J Cancer* **96** : 457-463, 2007
- 16) Giovannetti E, Mey V, Nannizzi S *et al* : Pharmacogenetics of anticancer drug sensitivity in pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* **5** : 1387-1395, 2006
- 17) Frey MR, Dise RS, Edelblum KL *et al* : p38 kinase regulates epidermal growth factor receptor downregulation and cellular migration. *EMBO J* **25** : 5683-5692, 2006
- 18) Zwang Y, Yarden Y : p38 MAP kinase mediates stress-induced internalization of EGFR : implications for cancer chemotherapy. *EMBO J* **25** : 4195-4206, 2006
- 19) Winograd-Katz SE, Levitzki A : Cisplatin induces PKB/Akt activation and p38 (MAPK) phosphorylation of the EGF receptor. *Oncogene* **25** : 7381-7390, 2006

#### たんの・さとし

丹野誠志 旭川医科大学総合診療部

北海道生まれ。

専門は総合診療医学と消化器内科学、とくに胆道・膵臓病学。

研究テーマは、膵胆道疾患の病態解明と治療法の開発。

趣味はお酒、胆膵内視鏡手技の研鑽、総合診療能力の獲得など。