

総説

がんにおける HSF1 および分子シャペロンの役割

ーがんと神経変性疾患、どちらを取るかー

大塚健三

中部大学応用生物学部 細胞ストレス生物学教室

要 旨

熱など、タンパク質の構造を変化させる要因によって誘導されてくる熱ショックタンパク質 (heat shock proteins, HSPs と略) は、分子シャペロンとして細胞を環境ストレスから防護するように働いている (HSPs と分子シャペロンはほぼ同義). この HSPs は特異的な転写因子である HSF1 (heat shock transcription factor 1) によって発現が制御されている. HSF1 および分子シャペロンはまた、タンパク質凝集が原因となる神経変性疾患などの症状改善にも役立つことが示されている. したがって、HSF1 および分子シャペロンは生体にとって有益な防御機能を持つと長らく考えられてきた. しかし 2007 年に、HSF1 はがんの発生や増殖を促進するという、衝撃的な論文が報告された. それと相前後して Hsp90 や Hsp70 など、個々の分子シャペロンも、がんの発生、増殖、浸潤、転移などに関わる因子の機能を制御することにより、がんの進展を助けているという結果が多く報告されてきている. このように生体を防御するために働く因子が、逆にその生体に発生したがん細胞の増殖を助けて、その生体を苦しめることになるという、一見矛盾した皮肉とも見える機能を持っている. 本総説ではこの分野の最近の研究を紹介する.

1. はじめに

Ritossa によってショウジョウバエにおける熱ショック応答が発見されたのは 1962 年だが、それからすでに 50 年以上になる. 彼はショウジョウバエの幼虫を通常の生育温度の 25°C から 30°C に移すと、だ液線の多糸染色体にそれまでは見られなかった数個の新しいパフ (熱ショックパフ) が出現することを観察した (Ritossa, 1962; Ritossa, 1963). パフとは染色体の他の部位に比べて著しくふくらんだ特殊な構造体であり、mRNA を盛んに合成している (つまり遺伝子が活性化した) 部位のことである. その後、熱ショックパフから合成されてくるタンパク質が同定され、熱ショックタンパク質 (heat shock proteins, HSPs と略) と呼ばれるようになった. HSPs と複数形で表すのは、一種類のタンパク質ではなく、分子量もまた機能もちがう複数のタンパク質が同時に誘導されてくるからである. この HSPs の合成に代表される

反応を熱ショック応答 (heat shock response) といい、今まで調べられたすべての生物 (原核生物である大腸菌からヒトまで) において認められる (Schlesinger et al., 1982). HSPs は熱ショックだけでなく、さまざまな物理的および化学的ストレス (多くはタンパク質の構造を変化させるタンパク質毒性 proteotoxicity をもつ) によっても誘導されてくるので、広義にはストレスタンパク質 (stress proteins) と呼ぶこともある (Morimoto et al., 1990).

がん細胞とは、正常細胞がさまざまな遺伝的変異およびエピジェネティックな変化を経て、増殖の制御ができなくなり、無限に増殖できるようになった細胞のことである. がんの特徴として 6 つの指標が提唱されている (Hanahan and Weinberg, 2011). それは、(i) 増殖シグナル系の維持 (構成的に増殖シグナルが活性化していること、つまりがん遺伝子の活性化)、(ii) 増殖抑制からの回避

(がん抑制遺伝子の機能喪失), (iii) 細胞の不死化 (無限の増殖能, テロメラーゼの活性化), (iv) 細胞死への抵抗性 (アポトーシスの抑制), (v) 血管形成促進, および (vi) 浸潤性と転移の活性化, である。

最近, HSPs とそれらの転写因子である HSF1 (heat shock transcription factor 1) が, さまざまながんを高発現しており, いくつかの局面でがん細

胞の増殖を助けているのではないかという報告が多くなってきている (表 1)。本稿では, がんの発生や増殖, さらに浸潤や転移などにおける HSF1 と分子シャペロン (HSPs) の役割について概説する。また, 生体にとって有益な働きを持つ HSPs がなぜがん細胞にも有利に働いているのか, という点についても考察する

表1. HSF1および分子シャペロンとがん関連因子との相互作用のまとめ

HSF1および分子シャペロン	標的因子	標的因子に対する効果	がん細胞に対する影響
HSF1	Hsp90などのHSPs	転写促進	がん細胞の増殖、浸潤、転移に関与、アポトーシス抑制
HSF1	LDHA	転写促進	がん細胞のエネルギー代謝(解糖系)亢進
HSF1	FoxM1	転写促進	がん細胞の増殖、血管新生、浸潤、転移に関与
HSF1	HIF1	翻訳維持	血管新生促進、浸潤・転移を促進
HSF1	MTA1	転写抑制因子の機能維持	アポトーシス抑制
Hsp90	HIF1	分解抑制	血管新生促進、浸潤・転移を促進
Hsp90/Hsp70	テロメラーゼ	活性化、活性維持	細胞分裂能を維持
Hsp90/Hsp70	LKB1	不活化、分解促進	がん抑制因子としての機能を阻害
Hsp90/Hsp70	WASF3	安定化、活性化、分解抑制	運動能亢進、浸潤・転移を促進
Hsp90/Hsp70	MMP-2	活性化	浸潤・転移を促進
Hsp70	tTG	細胞の先端端へのリクルート	運動能亢進、浸潤・転移を促進

2. 熱ショックタンパク質 (HSPs) と分子シャペロンについて

HSPs はその分子量によっていくつかのファミリーに分類される。たとえば, 分子量 70kDa の HSPs は HSP70 ファミリー, 90kDa のものは HSP90 ファミリーと呼ぶ。それぞれのファミリーには構造と機能のよく似たいくつかのメンバー (相同体) があり, 細胞内の各小器官などに分布し, 機能分担している。個々のメンバーを表すときには Hsp70, Hsp90 などと表記する。またそれぞれの HSP ファミリーは生物種が違ってもアミノ配列の一次構造はよく保存されており, 機能もよく似ている (Lindquist, 1986)。

熱ショックタンパク質 (HSPs) という呼び名は, それらを誘導する手段に基づいて付けられたもので, 機能を表しているのではない。1970 年代から始まったがんの温熱療法 (hyperthermia, ハイパーサーミア) の研究過程で, がん細胞が一度軽い熱処理を受けると二度目の強い致死的な熱スト

レスに対して抵抗性になるという温熱耐性 (thermotolerance) という現象が知られていた。ただ, 温熱耐性は一過性の現象で 3-4 日すると消失するので, 実際の臨床では 1 週間に 1~2 回程度の温熱療法を実施することになっている。また温熱耐性はがん細胞だけでなく正常細胞でも発現する。その後の研究で, この温熱耐性は一度目の軽い熱ショックによって誘導されてきた HSPs の発現レベルとよく相関することがわかってきた (Parsell and Lindquist, 1993)。一方, タンパク質の折りたたみや複合体形成の研究分野で, 分子シャペロン (molecular chaperone) という新たな概念のタンパク質の存在が報告されてきていた (Ellis and van der Vies, 1991)。分子シャペロンとは介添タンパク質のことであり, 基質となる不安定なタンパク質に一時的に結合してその正しい立体構造形成や複合体形成を手助けし, 最終的には基質タンパク質から解離する。じつは, HSPs の多くが分子シャペロンとしての機能を持つこ

とがわかったのである。したがって、分子シャペロンと HSPs はほぼ同義語と考えてよい。なお、シャペロンとは、もともと社交界にデビューする若い女性に付き添って行儀作法などを教え、お目当ての男性とのカップル成立を手助けする年配の婦人のことをいい、HSPs のもつ介添タンパク質としての機能がシャペロンの働きとよく似ていることから、分子シャペロンと命名されたのである。

HSPs は正常温度でもいくらかは合成されており、分子シャペロンとして細胞のさまざまな必須の機能を制御している。たとえば、(i) 新生ポリペプチドに結合してその正しい折りたたみを手助けする、(ii) 未熟なサブユニットタンパク質に一時的に結合して正しい複合体形成を介添えする、(iii) ミトコンドリアや小胞体へのタンパク質輸送を補助する、(iv) ストレス時にタンパク質の変性を防ぎ部分的に変性したタンパク質の再折りたたみを促進する、(v) 変性タンパク質の凝集体形成を抑制し、ときには凝集体を解きほぐす、(vi) 修復不能なタンパク質の分解を手助けする（分子シャペロン自身はタンパク質分解酵素ではない）、などである。つまり、分子シャペロンというのは、細胞内に異常なタンパク質が蓄積しないように、またもし異常なタンパク質ができたとしてもうまく処理（正常機能回復、凝集体形成抑制、分解、など）して、タンパク質の品質管理を行っているといえる（Bukau et al., 2006; Buchberger et al., 2010）。言いかえると、分子シャペロンは内因性の防御因子として細胞内タンパク質の恒常性を維持していることになる（Balch et al., 2008）。したがって、細胞内に HSPs が増えたとその細胞は環境ストレスに対して抵抗性になる。これが温熱耐性の実体である。

また、HSPs は、遺伝子に変異があってもそこから合成されてくる変異タンパク質に結合し、正しい折りたたみを手助けしてその機能を正常化することで遺伝的変異を潜在化することができ（Rutherford and Lindquist, 1998）、病気の発生を抑

制・遅延させたりする。また HSPs には老化遅延や寿命延長効果も知られている（Akerfelt et al., 2010）。なお、多くの HSPs の共通の特徴として疎水性のペプチドに結合できる部位を持っており、部分的に解きほぐれた標的タンパク質の疎水性領域に結合することで変性タンパク質の凝集体形成を抑制することができる（Ohtsuka and Hata, 2000）。

3. 熱ショック転写因子（HSF1）について

基本的には HSPs の転写は熱ショック転写因子（HSF1）によって制御されている。通常の温度では、HSF1 は細胞質において分子シャペロンである Hsp90 や Hsp70, Hsp40 などと複合体を形成して不活性な状態になっている。そこに熱ショックなどのストレスが加えられると細胞内に部分的に変性したタンパク質が生じ、それらの修復のために HSPs がかり出されることになる。そこで HSPs の複合体から解離した HSF1 が三量体となって活性化し、リン酸化などの修飾を受けて核内に移行し、各 HSP 遺伝子のプロモーター領域にある共通の塩基配列（heat shock element, HSE）に結合することで転写が開始する。HSE は、5'-nGAAn-3' という配列がタンデムに 3~4 回繰り返した構造になっている。合成されてきた HSPs が細胞内に蓄積してくると、それらがふたたび HSF1 に結合して不活性化し、熱ショック応答が終了する。つまり HSF1 による HSPs の発現はフィードバック機構により制御されている（Akerfelt et al., 2010）。

HSF1 タンパク質の構造機能相関はよく研究されており、また翻訳後修飾（リン酸化、アセチル化、スモイル化など）による活性調節も次第にわかってきている（Anckar and Sistonen, 2011）。

4. なぜ、がん細胞では HSF1 や HSPs が高発現しているのか

がん温熱療法の基礎研究として、HSPs と細胞の温熱耐性との関係はよく研究されてきており、HSPs が増加すると細胞は熱などのストレスに抵

抗性になることはよく知られていた。それらの研究の過程で、さまざまながん細胞で HSF1 や HSPs が高発現していること、またそれらが高発現している患者はがんの予後が悪い、つまり生存率が低下することがわかってきた (Ciocca and Calderwood, 2005, Mjahed et al., 2012)。たとえば、1800 人以上の乳がん患者のがん組織を調べてみると、約 80% で HSF1 が高発現しており、HSF1 を発現していない患者に比べて高発現している患者の生存率が低下するという (Santanga et al., 2011)。

それではなぜ、がん細胞では HSF1 や HSPs が高発現しているのだろうか？ 以下のようないくつかのメカニズムが考えられている。(i) がん細胞は盛んに増殖しているので、タンパク質も大量に合成されており、それらのタンパク質の折りたたみや輸送などに必要な分子シャペロンの需要が増えているから。(ii) がん細胞ではいくつかのがん遺伝子やがん抑制遺伝子に変異しており、それらの産物である多くのタンパク質の構造も不安定になっており、分子シャペロン (特に Hsp90 など) がそれらの変異タンパク質に結合することで HSF1 から離れ、HSF1 が遊離して活性化される。

(iii) がん細胞、特に固形腫瘍では酸素や栄養の供給が充分ではなく、主として解糖系によるエネルギー代謝のために乳酸などが蓄積して酸性条件になっているので、がん細胞にとっては好ましくないストレスに満ちた環境であり、そのなかで生き延びていくために HSPs を増加させて自分を防御している。つまり、そのようなストレスに満ちた環境であっても HSPs を増加させて自身の細胞内の恒常性を維持して生き延びることができた細胞ががん細胞になることができるのではないか。本来は正常な細胞を防御する機構である HSF1-分子シャペロン系を、がん細胞はうまく利用している、ということもできる。(iv) がん細胞で活性化しているいくつかの情報伝達系が HSF1 を活性化している、たとえば、EGFR-Her2 伝達系 (Zhao et al., 2009), RAS-MAPK 伝達系 (Stanhill et

al., 2006), インスリン/IGF1-様成長因子伝達系 (Chiang et al., 2012), などである。(v) がん抑制遺伝子産物である p53 は、通常は CCAAT 結合因子 (CBF) と相互作用することで Hsp70 の転写を抑制しているが (つまり p53 は転写抑制因子として機能している), p53 が変異しているがん細胞ではその抑制が解除されて Hsp70 の合成が増加する (Agoff et al., 1993), などのメカニズムが考えられている (Calderwood et al., 2006; Whitesell and Lindquist, 2005)。

5. HSF1 は、がんの発生や増殖に必要である

2007 年に衝撃的な論文が報告された (Dai et al., 2007)。この論文では、HSF1 ノックアウト (HSF1^{-/-}) マウスは化学発がん剤 (dimethylbenzanthracene, DMBA) 塗布による皮膚がんの発生が、正常マウス (HSF1^{+/+}) と比べて極端に少ないという結果が得られた。このことは、HSF1 はがん発生のごく初期の過程にも関与していることを示唆している。また、変異 p53 をもつマウスはさまざまながんが発生してくるが、HSF1^{-/-} マウスでは、p53 が変異していてもがんの発生が抑制される。また正常の繊維芽細胞は活性型 RAS がん遺伝子によって形質転換 (がん化) するが、HSF1^{-/-} 細胞では形質転換が抑制されるという。

別のグループからも p53 欠損マウスで多発するリンフォーマ (lymphoma) が HSF1^{-/-} マウスでは発症しにくくなること (Min et al., 2007), さらに化学発がん剤 (diethylnitrosamine, DEN) による肝細胞がん (hepatocellular carcinoma, HCC) の発症が、やはり HSF1^{-/-} マウスでは抑えられるという結果が示された (Jin et al., 2011)。ちなみに、正常マウスにおいて DEN 投与により生じた肝細胞がんではインスリン感受性が低下するとともに肝脂肪症も併発するが、HSF1^{-/-} マウスでは、代謝センサーである AMPK (adenosine monophosphate kinase) が活性化されてそれらの症状も改善するという。さらに高脂肪食を与えても HSF1^{-/-} マウスではいわゆるメタボリックシンドロームになりにくい

という驚くべき結果も出ている (Jin et al., 2011).

Epidermal growth factor (EGF) の受容体である *ErbB2* (*Her2/neu* ともうい) はがん遺伝子の一つである. ヒト乳腺上皮細胞にこの *ErbB2* を過剰発現させるとがん化するが, HSF1 や Hsp70 をノックダウンすると, *ErbB2* によるがん化が抑制される (Meng et al., 2010; Meng et al., 2011). このようなことからがんの発生や増殖に HSF1 や分子シャペロンが関与していることは明らかである.

6. HSF1 は「non-oncogene addiction」の代表例

HSF1 は熱ショック応答のマスター制御因子であり, 基本的には多くの HSPs の転写を促進する転写因子である. しかし以前から, HSF1 は HSP 遺伝子のプロモーター以外に, 染色体の数百箇所に結合することが知られており (Page et al., 2006), HSPs 以外にも多くの遺伝子の転写の促進や抑制をしていることが予想されていた. そこで, Mendillo らは最近, 悪性度の高い乳がん細胞と正常細胞を用い, 正常温度と熱ショックを与えたサンプルにおいて HSF1 が結合している遺伝子を, クロマチン免疫沈降法と最新型シークエンサーを組み合わせる網羅的に解析した. その結果, 正常温度であっても悪性度の高いがん細胞において HSF1 が強く結合している遺伝子が 500 個以上見つかった. それらの遺伝子群をグループ分けしてみると, 悪性度の高いがん細胞で発現が増加しているのは, タンパク質折りたたみ/ストレス応答, 翻訳, 細胞周期/シグナル伝達などに関連する遺伝子であり, 発現が低下しているのは, 細胞死, DNA 修復, 細胞接着/細胞外マトリックス, エネルギー代謝, 免疫系などに関連する遺伝子であった. これらはいずれもがんの進展にとって有利に働く遺伝子群の発現増加および低下である. つまり, HSF1 は熱ショックなどのストレスを与えられなくてもがん細胞になると活性化されて, 転写因子および転写抑制因子として機能していることになる. この著者らは, 正常な細胞がいったんがん細胞になってしまうと, 細胞は HSF1 の高発現を介して転写のプログラムをすべてがん細胞に特有の転写プログラム(がんプログラム)に切り替えるのではないかと考察している (Mendillo et al., 2012).

また, 高い転移能をもつメラノーマ細胞を用いて, 転移に関連する遺伝子を網羅的に解析した結果によると, 転移に関与する6つの遺伝子のうち一つが HSF1 であったという (Scott et al., 2011). これは後述するように, HSF1 によって誘導される Hsp90 や Hsp70 などが細胞運動や細胞接着, 細胞外マトリックスなどに関与するタンパク質の機能制御に寄与していることに対応するのかもしれない.

がんというのは, 「1. はじめに」の項で述べたように, 基本的にはがん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異によって発生するので, このことを「oncogene addiction」(がん遺伝子依存性)と呼んでいる. しかし上で述べたように, がん遺伝子に変異していても HSF1 が欠損しているがんは発症しない. つまり, がん細胞の進展は oncogene だけではなく, HSF1 にも依存していることになる. HSF1 自身は oncogene ではないので, このことを「non-oncogene addiction」(非がん遺伝子依存性)とも呼ぶ (Solimini et al., 2007). 「addiction」というのは, ある習慣^{たんでき}への耽溺, 麻薬常用癖, 熱狂的傾倒などの意味であるが, ここでの「oncogene addiction」というのは, oncogene に「dependence」よりはもっと強く「依存」している, という意味に取ることができる.

7. HSF1 とがんに関係する因子との関連

この項では, HSF1 はがんに関連するいくつかの因子と相互作用することによって, がんの進展に寄与していることについて述べる(表1).

7-1. HSF1 は Hsp27 の発現を促進して浸潤と転移を活発にする

肝細胞がんは HSF1 を高発現していて高い浸潤性と転移能をもっているが, RNAi 法により HSF1 をノックダウン(発現抑制)すると浸潤性と転移能が低下すること, このとき Hsp27 をノックダウンすると同様の結果が得られた. Hsp27 はアクチンと結合して細胞の運動能に関与することが知られている. これらのことから HSF1 は Hsp27 の発現を促進して浸潤と転移を活発にすることが示された (Fang et al., 2012).

7-2. HSF1 は乳酸脱水素酵素 A の転写をうながし, がん細胞の解糖系を促進する

固形腫瘍では一般的に酸素濃度が低いので, がん細胞はもっぱら解糖系によってエネルギーを得ていることは, ‘Warburg 効果’として古くから知られている. 乳酸脱水素酵素 A (lactate dehydrogenase A, LDHA) は解糖系に必要な酵素で, 通常がん細胞では強く発現している. ErbB2 は epidermal growth factor (EGF) の受容体であり, ErbB3 と二量体を形成している. *ErbB2* はがん遺伝子であり *Her2/neu* と呼ばれており, 乳がんや胃がんなどでは ErbB2 の異常な発現が見られる (Baselga and Swain, 2009). ErbB2 を過剰発現した乳がん細胞では HSF1 の翻訳が促進されてタンパクレベルが上昇している. また, HSF1 は LDHA 遺伝子のプロモーター領域に結合しその転写を促進しているという (Zhao et al., 2009). このことは, HSF1 ががん細胞特有のエネルギー代謝 (解糖系) を盛んにすることでがん細胞の増殖を支えていることを示唆している.

7-3. HSF1 は HuR-HIF1 経路によるがんの血管新生を促進している

HIF1 (hypoxia-inducible factor 1) は, 低酸素状態で誘導される転写因子で, がん細胞ではよく発現している. HIF1 は低酸素状態にあるがん細胞にとって必要な遺伝子, たとえば, 細胞の生存, 血管新生, 浸潤と転移, などに関連する多くの遺伝子の転写を促進している (Semenza, 2010). HuR はやはりさまざまながんを高発現している mRNA 結合タンパク質の一つである. HuR はがんに関連するタンパク質の mRNA の安定性や翻訳を制御して, がんの増殖を促進していると考えられている (Lopez de Silanes et al., 2003). ヒト乳がん細胞 (MCF7) をマウスに移植するとよく増殖し, 血管新生も盛んである. ところがその MCF7 細胞の HSF1 を RNAi 法によりノックダウンすると, 増殖も血管新生も抑制された. よく調べたところ, HSF1 ノックダウン細胞では血管新生に関わる HIF1 のタンパク質レベルが低下していた. HIF1 の mRNA レベルは変化がなかったが, mRNA の安定化に関わる HuR が低下していた. したがって, これは HSF1 ノックダウンにより, HuR の発現レベルが低下し, そのため HIF1 の翻訳効率が減少し, 結果として血管新生が阻害されがん細胞の増殖も抑制されたと考えられた (Gabai et al., 2012). つまり, HSF1 は HuR-HIF1 経路を

介して, がんの血管新生を促進していることを示唆している.

7-4. HSF1 は FoxM1 の転写を促進し細胞の増殖を助けている

FoxM1 (forkhead box M1) は細胞周期の進行に必須の転写因子であり, 多くのがん細胞で高発現しており, がんの発生だけでなく血管新生, 浸潤, 転移, 薬剤耐性にも関与している. FoxM1 を過剰発現したマウスでは, 肺, 肝臓, 大腸, 前立腺などにがんが多発する. 逆に FoxM1 をノックアウトしたマウスでは, 化学発がん剤によるがんの発生が抑制される (Kalin et al., 2011). したがって, *FoxM1* はがん遺伝子の一つである. 最近, この FoxM1 が熱ショックによって HSF1 依存的に誘導されることがわかった (Dai et al., 2013). 確かに, FoxM1 遺伝子の upstream には HSE 様の配列があつて, その部位に HSF1 が結合し, レポーターアッセイにより HSE 様配列を欠損させると熱ショックによる FoxM1 の誘導がみられなくなることが確かめられた. また, 熱ショックにより誘導された FoxM1 はその下流遺伝子である *Cdc20*, *Cdc2*, *Cdc25B* などを発現させる. これらの因子は細胞周期を進行させる役割がある. FoxM1 は PI3K/Akt や HIF1, Her2 などにより転写活性化され, また FoxM1 自身が VEGF (vascular endothelial growth factor) や MMP-2 (matrix metalloproteinase-2) などの遺伝子を転写活性化し, p53 を発現抑制する, などの多様な機能を持っている (Wang et al., 2010). したがって, FoxM1 はがん細胞の増殖や浸潤, 転移を促進するように働いていることが予想される.

7-5. HSF1 はリプレッサー因子 MTA1 と結合し, 遺伝子発現を抑制している

先に述べたように, HSF1 はさまざまな遺伝子の発現を抑制するリプレッサーとしても機能することが示唆されていたが, 乳がん細胞において実際に HSF1 は MTA1 (metastasis-associated protein 1) というコリプレッサータンパク質と結合しエストロゲン依存性の遺伝子転写を抑制することが報告された (Khaleque et al., 2008). ErbB2 が EGF の受容体でがん遺伝子産物であることは先に述べたが, ErbB2 のリガンド (EGF ファミリー) の一つである heregulin は強力な形質転換 (発がん) 作用を持っている.

この heregulin をがん細胞や正常細胞に作用させると HSF1 が誘導され、同時に HSPs も合成される。がん細胞ではもともと HSF1 や HSPs が多く発現しているが、heregulin によってさらに発現が増加する (Khaleque et al., 2005)。Heregulin による HSF1 の発現誘導の詳しい機構はまだ不明だが、HSF1 の翻訳が heregulin によって促進されているらしい (Khaleque et al., 2008)。さて、免疫沈降法によって、ヒト乳がん細胞において HSF1 と相互作用しているタンパク質をスクリーニングしたところ、MTA1 が検出された。MTA1 は転写抑制に関わるタンパク質複合体 NuRD (nucleosome remodeling and histone deacetylation) の構成因子の一つであり (Xue et al., 1998)、エストロゲン依存性の遺伝子転写を抑制することが報告されていた (Mazumdar et al., 2001)。乳がん細胞に heregulin を作用させると、HSF1 が増加するとともに MTA1 も増加し、HSF1 が MTA1 と結合することによりエストロゲンによって誘導される遺伝子の一つである c-Myc の発現が抑制される。c-Myc はアポトーシスを促進する因子である。したがって heregulin によって HSF1 が増加すると、MTA1-NuRD を介して c-Myc の発現が抑制されるので、アポトーシスが抑えられ、結果として細胞が増えることになる (図 1)。また、HSF1 が増えることで HSPs も誘導されているので細胞はストレス抵抗性になっており、不利な環境でも細胞は死ににくくなっていると考えられる。

図 1

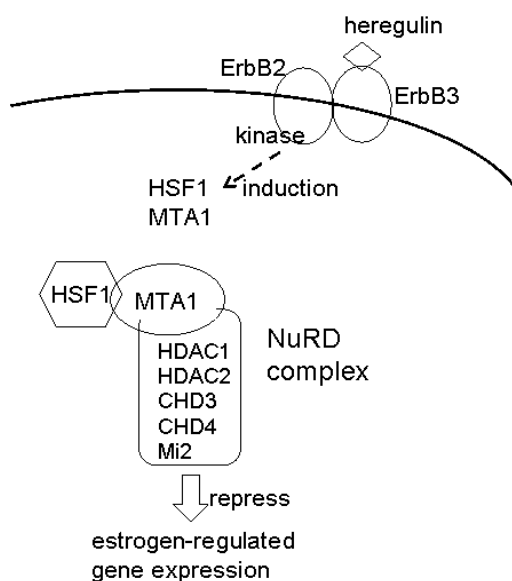


図 1 HSF1 の転写抑制因子としての機能。Heregulin が ErbB3 に結合すると ErbB2 の細胞内ドメインのキナーゼが活性化され、シグナル伝達経路により HSF1 と MTA1 が誘導される。MTA1 は転写抑制に関わる NuRD 複合体のサブユニットの一つである。HSF1 は MTA1 と会合することにより、エストロゲン依存性の遺伝子転写を抑制する (たとえば c-Myc)。その結果アポトーシスが抑制される。なお、NuRD 複合体には、そのほかに HDAC1/2 (histone deacetylases), CHD3/4 (chromodomain proteins), Mi2 (ATP-dependent chromatin-remodeling protein) などが含まれている (Khaleque et al., 2008 より)。

8. 各 HSP とがんに関係する因子との関連

次に、それぞれの HSP とがんに関係する因子との相互作用を通じて、HSPs がさまざまな局面でがんの進展を促進していることについて述べる (表 1)。

8-1. Hsp90 は HIF1 と結合しその分解を抑制している

HIF1 と HSF1 との関連については、7-3 の項で述べたが、HIF1 の分解が Hsp90 によって制御されていることも明らかとなった (Issacs et al., 2002)。HIF1 は正常組織の酸素濃度では、ユビキチン-プロテアソーム系により分解されて発現レベルは低く保たれている。しかし、酸素濃度が低下すると (固形腫瘍の中心部では血管から離れているので酸素や栄養の補給が不足している) 分解されなくなって発現レベルが増加する。その HIF1 は、がん細胞が低酸素状態でも増殖できるようにさまざまな遺伝子の発現を促進する (Brahimi-Horn and Pouyssegur, 2009)。正常酸素濃度で HIF1 をユビキチン化するのが E3 ユビキチンリガーゼ (VBC 複合体: VHL, elongin B, および elongin C の少なくとも 3 つのサブユニットから構成されている) である。ところが、Hsp90 は HIF1 と結合して安定化し、分解を抑制しているというのである。腎臓がん細胞 (renal carcinoma cell, RCC) では VBC 複合体の機能が欠損している (3 つのサブユニットのうち VHL が変異している)、HIF1 は分解されず発現レベルが高くなっている。そこに Hsp90 の阻害剤であるゲルダナマイシン (geldanamycin, GA) を添加すると、HIF1 の分解が促進され、HIF1 の転写活性も低下するという (Issacs et al., 2002)。ここで使われた RCC では VBC 複合体の機能がなくなっている、それでは、GA 処理による HIF1 分解はどのような機構によるのだろうか。免疫沈降法を用いて、HIF1 と結合するタンパク質を検索したところ

RACK1 (receptor of activated kinase C 1) というタンパク質が同定された. GA 処理によって Hsp90 が HIF1 からはずれると, RACK1 が HIF1 に結合し, Elongin B/C というユビキチンリガーゼに認識されてユビキチン化され, 最終的にはプロテアソーム系により分解されるという (Liu et al., 2007). したがって Hsp90 は HIF1 と結合して安定化させ, HIF1 が多くの下流遺伝子の転写を活性化することで, がん細胞が低酸素状態の固形腫瘍内でも増殖できるように寄与している.

8-2. Hsp90 シャペロン複合体はテロメラーゼを安定化して活性を促進する

テロメラーゼは不死化したがん細胞では必ずといっていいほど発現しており, 染色体のテロメア部位を伸長することでがん細胞の無限増殖を可能にしている. テロメラーゼは触媒活性を持つ hTERT という酵素タンパク質と, 鋳型 RNA の hTR から構成されている. Hsp90 は Hsp70 と一緒に, コシャペロンである p23 や p60, Hsp40 などとともにシャペロン複合体を形成し, テロメラーゼの酵素タンパク質 (hTERT) とも会合している (Holt, et al., 1999). ヒト前立腺の細胞を SV40 largeT 抗原で不死化した細胞を長期に培養していると, 初期にはがん細胞の性質はないが, 徐々にがん細胞としての特徴を持つようになり転移能も獲得する. この過程で, テロメラーゼ (hTERT) のタンパク量には変化がないが, HSF1 が発現するとともに, シャペロン分子 (Hsp90, Hsp70, hsp27, p23 など) も高発現するようになる. そこでテロメラーゼ (hTERT) を含む細胞抽出液にシャペロン分子を添加すると, 有意にテロメラーゼ活性が検出できるという (Akalin et al., 2001). 詳しく調べてみたところ, Hsp90 シャペロン複合体 (p23 を含む) はテロメラーゼの酵素タンパク質 (hTERT) と会合することで安定化させ, 鋳型 RNA (hTR) の hTERT への結合を容易にし, テロメラーゼ活性を促進しているという結果が得られた (Keppler et al., 2006).

8-3. Hsp90/Hsp70 シャペロン複合体はがん抑制因子 LKB1 を不活化する

LKB1 (liver kinase B1) は, 消化管にポリープを多発する Peutz-Jeghers syndrome の原因遺伝子として見いだされたセリン/スレオニンキナーゼであり, かなりの割合の肺がんや子宮頸がんに変異していることからがん抑制因

子の一つと考えられている (Vaahtomeri and Makela, 2011). LKB1 は STRAD (STE-20-related pseudokinase) および MO20 という骨組みタンパク質と複合体を形成することで活性化状態に保たれている. 活性化 LKB1 は AMPK を含む 14 個の下流キナーゼをリン酸化することで細胞の極性, 代謝, 分化, 増殖, などをコントロールし, がん抑制因子として機能している (van Veelen et al., 2011). この LKB1 の安定化に Hsp90-Cdc37 シャペロン複合体が必要であることが示された (Nony et al., 2003). しかし, LKB1 は STRAD- MO20 と複合体を形成すると活性化されるが, Hsp90-Cdc37 と会合すると不活性化状態になる. この LKB1-Hsp90-Cdc37 複合体を Hsp90 阻害剤であるゲルダナマイシンで処理すると, LKB1 が解離して一時的に活性化される. しかし遊離した LKB1 は Hsp70-CHIP 系によりユビキチン化されてプロテアソームによって分解される (Gaude et al., 2012). CHIP (carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein) は Hsp/Hsc70 と会合している E3 ユビキチンリガーゼである. つまり, Hsp90 は LKB1 を不活化し, Hsp70 は LKB1 の分解を促進している. 結果としてこれらの HSPs は LKB1 のがん抑制因子としての機能を阻害してがんの進展に寄与していることになる (図 2).

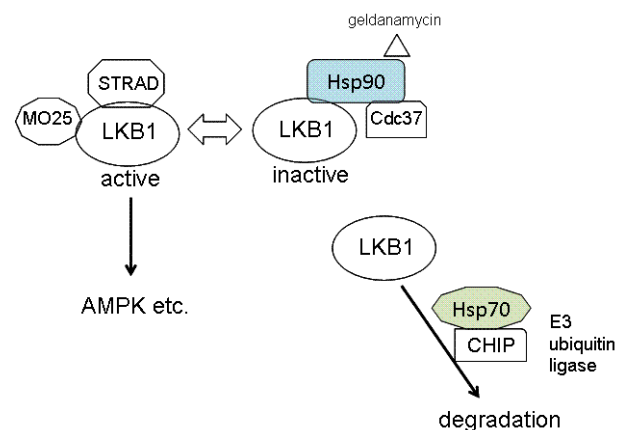


図 2 Hsp90 および Hsp70 による LKB1 の機能制御. LKB1 (liver kinase B1) は STRAD (STE-20-related pseudo kinase) および MO25 (scaffolding protein) と複合体を形成することで活性化状態に保たれている. 活性化 LKB1 は AMPK など下流のキナーゼをリン酸化して細胞のエネルギー代謝や細胞増殖などを制御し, がん抑制因子として機能している. しかしがん細胞では分子シャペロンが増加しており, Hsp90 とコシャペロンの Cdc37 が LKB1 と結合すると LKB1 は不活性化状態になる. ここに Hsp90 阻害剤であるゲルダナマイシンを加えると, Hsp90/Cdc37 が LKB1 か

ら解離する。遊離した LKB1 は、Hsp70/CHIP によりユビキチン化され、プロテアソームで分解される (Gabai et al., 2011 より)。

8-4. Hsp90 と Hsp70 は転移促進因子 WASF3 を安定化して活性化する

WASF3 は Wiscott-Aldridge syndrome family of proteins の一つとして同定され、細胞運動に関わるタンパク質である。WASF3 はアクチン結合タンパク質である Arp2/3 と相互作用することでアクチンの重合を制御している。多くのがん細胞では WASF3 が発現して活性化しており、乳がん細胞の WASF3 をノックダウンすると浸潤や転移が阻害される。このようなことから WASF3 は転移促進因子といわれている (Sossey-Alaoui et al., 2007)。WASF3 は ABL キナーゼや PI3K の構成成分である p85 とも複合体を形成しており、これらのキナーゼによってリン酸化されることで活性化される (Sossey-Alaoui et al., 2005)。免疫沈降法を用いて WASF3 と結合する因子を検索したところ、Hsp90 だけでなく Hsp70 も同定された (Teng et al., 2012)。腎がん細胞を Hsp90 の阻害剤である 17-AAG で処理すると、ABL キナーゼによる WASF3 のリン酸化が阻害されることから、Hsp90 は ABL キナーゼを安定化することで WASF3 のリン酸化をうながし WASF3 の活性を維持している。一方、Hsp70 は直接 WASF3 に結合してプロテアソームによる分解を抑制しているという (Teng et al., 2012) (図3)。つまり、Hsp90 と Hsp70 はがん細胞の転移能を亢進していることになる。

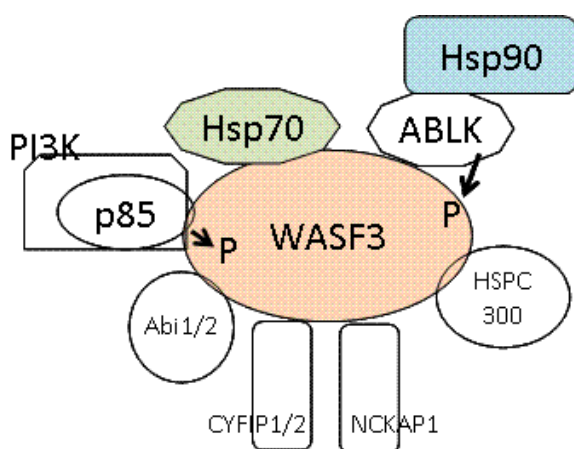


図3 WASF3 と Hsp90 および Hsp70 との相互作用。WASF3 は転移促進因子である。WASF3 は ABL キナーゼや PI3K の p85 サブユニットと会合している。WASF3 はこれらのキナーゼによってリ

ン酸化されることで活性化され、その結果アクチンの重合を制御することで細胞の浸潤や転移を促進する。Hsp90 は ABL キナーゼを安定化させることで間接的に WASF3 のリン酸化を促進している。Hsp70 は WASF3 と直接会合することで WASF3 のプロテアソームでの分解を抑制している。いずれにしても Hsp90 と Hsp70 は WASF3 を安定化して活性化し、がん細胞の転移を促進する。なお、WASF3 にはそのほかに Abi1/2, CYFIP1/2, NCKAP1, HSPC300 などとも複合体を形成し、これらの因子は WASF3 を不活性な状態に保持している (Teng et al., 2012 より)。

8-5. Hsp70 は tissue transglutaminase (tTG) と結合し、がん細胞の運動能を亢進する

Tissue transglutaminase (tTG) はあまりなじみのない酵素であるが、GTP 加水分解活性を持ち、トランスアミド化反応によってタンパク質どうし、またはタンパク質とポリアミンを共有結合させる多機能酵素である (Lorand and Graham, 2003)。以前から、tTG は子宮頸部、肺、脳、前立腺や乳腺などのがんで高発現しており、そのトランスアミド化活性が、がん細胞の浸潤・転移に必須であることが知られていた (Mangala et al., 2007)。がん細胞ではあるがあまり運動性のない HeLa 細胞を EGF で処理すると、tTG が活性化されて細胞の移動先端部 (leading edge, 先端) に集まり、アクチンの重合を制御することで、細胞の運動能が亢進する (Antonyak et al., 2009)。免疫沈降法で調べてみると、この tTG も Hsp70 と結合していることがわかり、HeLa 細胞を Hsp70 阻害剤で処理すると、EGF による tTG の先端端への集合もなくなり、運動能も低下するという (Boroughs et al., 2011)。もともと転移能の高い乳がん細胞では、EGF 刺激がなくても tTG が先端端に集合しており、Hsp70 阻害剤で処理すると運動能が低下する。このように、Hsp70 は tTG を先端端にリクルートして細胞の運動性、ひいては浸潤性や転移能を維持していることが示唆された (Antonyak et al., 2009)。

8-6. 細胞外の Hsp90 と Hsp70 はマトリックスメタロプロテアーゼを活性化しがん細胞の浸潤性を亢進する

Hsp90 や Hsp70 などの分子シャペロンはわずかながらも細胞外に分泌されており、免疫系の活性化などに機能している。浸潤性の高い繊維肉腫細胞の表面抗原に対するモノクローナル抗体ライブラリーを用いて、浸潤性を阻害する抗体をスクリーニングしたところ、Hsp90 を認識するものであった (Eustace et al., 2004)。この細胞外

Hsp90 は Hsp70 などとともにマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP-2) と会合していて, その活性化に必要であり, Hsp90 や Hsp70 の阻害剤を加えると MMP-2 活性が低下し, がん細胞の運動能や浸潤性も阻害されるという (Sims et al., 2011). MMP-2 は Zn 依存性のエンドペプチダーゼであり, がん細胞は自ら MMP-2 を細胞外に分泌し, さまざまな細胞外マトリックス成分を分解することで浸潤や転移を容易にしている. つまり, Hsp90 や Hsp70 は細胞外で MMP-2 を活性化し, がん細胞の浸潤性を促進していることになる.

9. 分子シャペロンとがん遺伝子による老化誘導

9-1. がん遺伝子による老化誘導について

繰り返しになるが, がん細胞はがん遺伝子やがん抑制遺伝子の変異の積み重ねによって発生してくる. がん遺伝子 (oncogene) はしかし, 単独では正常細胞を容易に形質転換 (がん化) させることはできない. 代表的ながん遺伝子である *Ras* や *Raf* など, 不死化した細胞 (まだがんにはなっていない) をがん化させることはできるが, 正常な繊維芽細胞は活性化した *Ras* や *Raf* を発現させてもなかなかがん化しない. *Ras* や *Raf* と一緒に, *c-Myc* を発現させたり, またがん抑制遺伝子である *p53* や *p16* を不活化すると, 正常細胞でも容易にがん化する. ところが, この *Ras* や *Raf* を正常細胞で過剰発現させると, 細胞増殖が抑制されるだけでなく, 細胞の老化を促進することが示された (Serrano et al., 1997; Zhu et al., 1998). 一見矛盾するようだが, これががん遺伝子による老化誘導 (oncogene-induced senescence) である (Gorgoulis and Halazonetis, 2010; Bansal and Nikiforov, 2010).

正常な細胞の分裂回数は限られており, 50-60 回の分裂をすると増殖できなくなって老化するということは, 「Hayflick の限界」として古くから知られている. 老化した細胞は生きていて代謝活性もあるのだが分裂ができない状態にある. 細胞周期でいうと G_1 期で不可逆的に停止している, または G_0 状態にあるといえる (Campisi et al., 2007). 細胞を際限なく増殖させるように働くがん遺伝子が, 老化を促進するというのは一見矛盾しているように思われる. しかし, がん細胞でも DNA に損傷を与えるような薬剤や放射線で処理すると老化プログラムが起動す

る (Lowe et al., 2004). つまり, がん化した細胞であっても潜在的には老化プログラムの機能を維持していることになる. 逆に言えば, がん細胞では老化プログラムが何らかの理由で抑制されているのではないかと考えられる.

9-2. Hsp70 はがん遺伝子による老化誘導を抑制している

Hsp70 と老化との関連については, 最初, Hsp70-2 というミトコンドリアに局在する HSP70 ファミリーメンバーについての報告であった. Hsp70-2 は別名, Grp75 または mortalin と呼ばれる. この Hsp70-2 をノックダウンした細胞では急激に老化の指標が現れてくるという (Wadhwa et al., 1998). 逆に Hsp70-2 を過剰発現させると正常細胞の寿命が延びるという結果も得られた (Kaul et al., 2003). また, 別のグループからは, Hsp72 (誘導型 Hsp70 のこと) を高発現しているがん細胞で, RNAi 法により Hsp72 をノックダウンすると, *p53* の発現量が増加して活性化し, その下流遺伝子である *p21* 増加し, 結果として老化が促進されて増殖が抑制されることが報告された (Yaglom et al., 2007). これは, *p53* 依存性の老化過程であり, PI3K シグナルによって *p53* が活性化される. そのほかに, *p53* 非依存性の老化過程があるが, それも Hsp72 で抑制されているという. つまり, 活性型 *Ras* が発現しているがん細胞において, Hsp72 をノックダウンすると *Ras* 下流の ERK が活性化されて老化が促進される (Gabai et al., 2009). 詳しいメカニズムは不明だが, *p53* 依存性, および *p53* 非依存性の, いずれの老化経路も Hsp72 によって抑制されている (Sherman, 2010) (図 4). いずれにしても Hsp70 はがん細胞で高発現しており, その老化過程を阻害することでがん細胞の増殖に有利に働いていることになる.

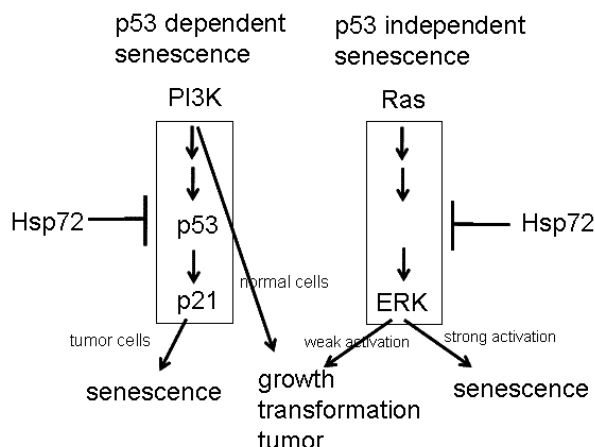


図4 がん遺伝子による老化誘導における Hsp72 の役割. がん遺伝子は増殖反応と老化過程のいずれも誘導できる. がん遺伝子としての PI3K はがん細胞では p53 依存性の老化を誘導する. 一方がん遺伝子としての Ras は強く活性化されると老化を誘導する. がん細胞で高発現している Hsp72 は両方の老化過程を阻害し, 増殖反応が優勢になる (Sherman, 2010 より).

10. 分子シャペロンとアポトーシス

HSPs が高発現することで細胞はさまざまなストレスに抵抗性になる, つまり死にくくなることはよく知られている. そのメカニズムとして, 一つは HSPs のもつ分子シャペロン機能によって, タンパク質変性を防ぎ, また異常なタンパク質をうまく処理して細胞内タンパク質の品質管理を行うことである. もう一つは, アポトーシスによる細胞死を防ぐことである. これまで Hsp90 や Hsp70, Hsp27 がアポトーシスのいくつかの過程を阻害することが分かっている. (i) Hsp70 と Hsp27 は, ミトコンドリアからのシトクローム c の放出を阻害する. (ii) Hsp27 とシトクローム c との結合, および Hsp90 と Hsp70 の Apaf-1 (apoptotic protease-activating factor-1) への結合によってアポトソーム (apoptosome) の形成が阻害される. (iii) Hsp27 と Hsp70 は caspase-3 と結合してその活性を阻害する. (iv) Hsp70 はミトコンドリアからの AIF (apoptosis-inducing factor) の放出を阻害するとともにその核内への移行も妨げる. これらすべてアポトーシスの抑制につながる (Mosser and Morimoto, 2004; Lanneau et al., 2008) (図 5). したがって, がん細胞で高発現している HSPs はアポトーシスを抑制することで増殖を促進する.

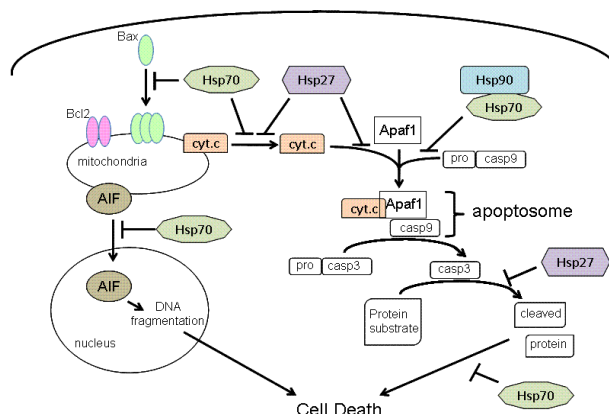


図5 分子シャペロンによるアポトーシスの抑制. 分子シャペロンはアポトーシスのさまざまなステップを阻害する. ⊥は阻害を表す. AIF: apoptosis inducing factor; Apaf1: apoptotic protease-activating factor 1; cyt.c: cytochrome c; casp3 and casp9: caspase 3 and caspase 9.

11. 分子シャペロンと神経変性疾患

タンパク質の折りたたみが異常になって発症する神経変性疾患, たとえば, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS), アルツハイマー病 (AD), パーキンソン病 (PD), ポリグルタミン (polyQ) 病などのモデル動物を用いた研究において, 分子シャペロンが症状の改善など有益な役割を持つことが知られている. これらの疾患に共通していることは, ある特定の原因遺伝子に変異することでその産物である変異タンパク質が神経細胞内や細胞外で凝集体を形成し, 最終的にはその細胞を死に至らしめ, 病気が発症することである (Muchowski and Wacker, 2005). それらの凝集体にはしばしば分子シャペロンやプロテアソームの構成成分などが一緒に局在しており, 細胞はその凝集体をなんとかして処理しようとしていることがうかがわれる (Cummings et al., 1998). 実際に, 培養細胞系やモデル動物において, 分子シャペロン (Hsp70 や Hsp40) を過剰発現させると凝集体の形成が抑制され (Kobayashi et al., 2000), マウスでは疾患症状の改善が見られる (Adachi et al., 2003). 分子シャペロンを誘導する薬剤を投与することでも症状は改善する (Katsuno et al., 2005). 最近, 球脊髄性筋萎縮症 (SBMA) のモデルマウスで, HSF1 の正常型 (HSF1^{+/+}), および HSF1 のヘテロ (HSF1^{+/-}) およびホモ (HSF1^{-/-}) のノックアウトマウスと比較すると, HSF1 の発現レベルが低下するにつれて, 原因遺伝子産物である変異アンドロゲン受容体が蓄積する領域が拡大し, ま

た神経症状も重篤になる。またレンチウイルスをベクターとして HSF1cDNA を脳に直接投与すると HSPs が誘導され、凝集体の形成が阻害されて神経症状も改善するという (Kondo et al., 2013)。

12. まとめ

世界の先進国の平均寿命はここ数十年で著しく延びてきている。日本人の平均寿命は、2010 年で男性 79.64 歳、女性が 86.39 歳である。しかし、いわゆる健康寿命(平均寿命のうち健康で自立した生活を送ることのできる期間)は、男性は 70.42 歳、女性は 73.62 歳である。つまり男性は約 9 年、女性は約 13 年も何らかの病気をかかえたまま終末期を過ごしていることになる。

(http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2012/gaiyou/pdf/1s2s_3.pdf)。

野生状態の哺乳類の平均的な寿命は、 $T = 11.6W^{0.2}$ (T は寿命、 W は体重である) で表されるという (Calder, 1984)。体重 60 kg として計算すると 26.3 歳になる。これはそれほどおかしな数字ではなく、縄文人の寿命が 31 歳だったという研究もある。これは発掘された骨を調べて求めた値で、15 歳以上で死んだものの平均をとると寿命が 31 歳になるという。これが自然界の^{ことわり}理であり、動物としてのヒトの寿命はこの程度なのかもしれない (本川達雄, 2006)。15 歳で生殖年齢に達し、その子供がまた生殖年齢になって孫が生まれるまでが約 30 年である。進化論的に考えると、ヒトは生物としての本来の寿命 (30 年程度) をまっとうして子孫を残すためにさまざまな生体機能を獲得してきたといえる。動物の生体機能というのは、老年期を少々犠牲にすることになっても、生殖年齢が終わるころまではうまく機能するようにできており、そのような生物がうまく進化して来たのかもしれない。いいかえると、老年期の生体を生き延びさせるような機能は進化してこなかったのだろう。現代におけるヒトの寿命の延長は、医療技術や抗生物質の発達、また衛生環境の改善、健康意識の高まりなどによるところが大きい。しかし、本来の寿命の 2 倍から 3 倍も生きることができるようになったことは、生物学的にみて異常である。がんなどの生活習慣病は人生の後半に多発する。前項で述べた神経変性疾患も多くは成人になって以降に発症する病気である。

本稿で概説したように、HSF1 および分子シャペロンは、細胞内のタンパク質の品質管理をすることで細胞の老化や死を防ぎ、ひいては個体レベルでも寿命延長効果が指摘されている (Hsu et al., 2003)。また、神経変性疾患の予防や治療にも、細胞や動物レベルではあるが凝集体形成抑制や症状改善など一定の有益な効果が見られる。しかし一方で、HSF1 および分子シャペロンは、がん細胞の発生、増殖、浸潤、転移など、さまざまな局面でがんの進展を促進している。実際に HSF1 の機能を阻害することでがんを治療しようという研究もあれば (Whitesell and Lindquist, 2009)、HSF1 を積極的に誘導して神経変性疾患の治療に役立てようという研究も進められている (Neef et al., 2011)。したがって、分子シャペロンを適度に発現して、タンパク質の折りたたみ異常が原因である神経変性疾患などの発症を防ぎ、発現しすぎてがんにならないようにという注意が必要なのかもしれない。なかなか悩ましいことである。しかし、病気の治療という観点から見るとむしろチャンスと捉えることもできる。つまり、正常な細胞には適度に分子シャペロンを発現させて神経変性疾患などの病気の予防治療に役立て、一方、がん細胞では分子シャペロンの発現や機能を特異的に阻害することで細胞の増殖を抑制するような方策を講ずればよいのではないだろうか。

生物は進化の過程でさまざまな「トレードオフ」を行ってきた。ある機能を獲得することで生存に有利にはなったが、そのことが原因である病気になりやすくなったりすることを「トレードオフ」という。こちらを立てればこちらが立たず、ということは生物の進化の過程ではよくみられる現象である。ヒトは長寿命を獲得することができたが、トレードオフとして終末期にはがんや神経変性疾患などの病気を受け入れざるを得ないのかもしれない。ただ、しかし、平均寿命と健康寿命の差を短縮する努力は、科学研究のみならず国家財政の観点からも絶対に必要であろう。

謝辞

私の研究室では恒例として、卒研究生に英語論文を読んで発表してもらっている。2011 年度 (平林知樹、藤本祐、田島一輝、春田茂雄、赤堀与樹) と 12 年度 (富田陽介、

藤枝卓馬, 宮川弘)は特に, がんにおける HSF1 と分子シャペロンの役割に関する論文を集中的に学んできた。それらの論文を中心としてさらに関連する論文を引用してまとめたのが本総説である。英語の論文を読み慣れない 4 年生は, 春学期はたどたどしくだいぶ苦労しているが, 秋学期になるとなんとか意味が分かるようになってくる。一緒に勉強してくれた卒研生に感謝します。また本総説は中西一弘先生に批判的に読んでいただきました。ここに感謝の意を表します。

引用文献

- Adachi H, Katsuno M, Minamiyama M. et al. (2003) Heat shock protein 70 chaperone overexpression ameliorates phenotypes of the spinal and bulbar muscular atrophy transgenic mouse model by reducing nuclear-localized mutant androgen receptor protein. *J. Neurosci.* **23**: 2203-2211.
- Agoff SN, Hou J, Linzer DI. et al. (1993) Regulation of the human hsp70 promoter by p53. *Science* **259**: 84-87.
- Akalin A, Elmore LW, Forsythe HL. et al. (2001) A novel mechanism for chaperone-mediated telomerase regulation during prostate cancer progression. *Cancer Res.* **61**: 4791-4796.
- Akerfelt M, Morimoto RI, Sistonen L. (2010) Heat shock factors: integrators of cell stress, development and lifespan. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **11**: 545-555.
- Anckar J, Sistonen L. (2011) Regulation of HSF1 function in the heat stress response: implications in aging and disease. *Annu. Rev. Biochem.* **80**: 1089-1115.
- Antonyak MA, Li B, Regan AD. et al. (2009) Tissue transglutaminase is an essential participant in the epidermal growth factor-stimulated signaling pathway leading to cancer cell migration and invasion.. *J. Biol. Chem.* **284**: 17914-17925.
- Balch WE, Morimoto RI, Dillin A. et al. (2008) Adapting proteostasis for disease intervention. *Science* **319**: 916-919.
- Bansal R, Nikiforov MA. (2010) Pathways of oncogene-induced senescence in human melanocytic cells. *Cell Cycle* **9**: 2782-2788.
- Baselga J, Swain SM. (2009) Novel anticancer targets: revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat. Rev. Cancer* **9**: 463-475.
- Boroughs LK, Antonyak MA, Johnson JL. et al. (2011) A unique role for heat shock protein 70 and its binding partner tissue transglutaminase in cancer cell migration. *J. Biol. Chem.* **286**: 37094-37107.
- Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. (2009) HIF at a glance. *J. Cell Sci.* **122**: 1055-1057.
- Buchberger A, Bukau B, Sommer T. (2010) Protein quality control in the cytosol and the endoplasmic reticulum: brothers in arms. *Mol. Cell* **40**: 238-252.
- Bukau B, Weissman J, Horwich A. (2006) Molecular chaperones and protein quality control. *Cell* **125**: 443-451.
- Calder WA. (1984) Size, Function, and Life History. Harvard University Press.
- Calderwood SK, Khaleque MA, Sawyer DB. et al. (2006) Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* **31**: 164-172
- Campisi J, d'Adda di Fagagna F. (2007) Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **8**: 729-740.
- Chiang WC, Ching TT, Lee HC. et al. (2012) HSF-1 regulators DDL-1/2 link insulin-like signaling to heat-shock responses and modulation of longevity. *Cell* **148**: 322-334.
- Ciocca DR, Calderwood SK. (2005) Heat shock proteins in cancer: Diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* **10**: 86-103.
- Cummings CJ, Mancini MA, Antalffy B. et al. (1998) Chaperone suppression of aggregation and altered subcellular proteasome localization imply protein misfolding in SCA1. *Nat. Genet.* **19**: 148-154.
- Dai B, Gong A, Jing Z. et al. (2013) Forkhead box M1 is regulated by heat shock factor 1 and promotes glioma

- cells survival under heat shock stress. *J Biol Chem.* **288**: 1634-1642.
- Dai C, Whitesell L, Rogers AB. et al. (2007) Heat shock factor 1 is a powerful multifaceted modifier of carcinogenesis. *Cell* **130**: 1005-1018.
- Ellis RJ, van der Vies SM. (1991) Molecular chaperones. *Annu. Rev. Biochem.* **60**: 321-347.
- Eustace BK, Sakurai T, Stewart JK. et al. (2004) Functional proteomic screens reveal an essential extracellular role for hsp90 alpha in cancer cell invasiveness. *Nat. Cell Biol.* **6**: 507-514.
- Fang F, Chang R, Yang L. (2012) Heat shock factor 1 promotes invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer* **118**: 1782-1794.
- Gabai VL, Yaglom JA, Waldman T. et al. (2009) Heat shock protein Hsp72 controls oncogene-induced senescence pathways in cancer cells. *Mol. Cell. Biol.* **29**: 559-569.
- Gabai VL, Meng L, Kim G et al. (2012) Heat shock transcription factor Hsf1 is involved in tumor progression via regulation of hypoxia-inducible factor 1 and RNA-binding protein HuR. *Mol. Cell. Biol.* **32**: 929-940.
- Gaude H, Aznar N, Delay A. et al. (2012) Molecular chaperone complexes with antagonizing activities regulate stability and activity of the tumor suppressor LKB1. *Oncogene* **31**: 1582-1591.
- Gorgoulis VG, Halazonetis TD. (2010) Oncogene-induced senescence: the bright and dark side of the response. *Curr. Opin. Cell Biol.* **22**: 816-827.
- Hanahan D, Weinberg RA. (2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **144**: 646-674.
- Holt SE, Aisner DL, Baur J. et al. (1999) Functional requirement of p23 and Hsp90 in telomerase complexes. *Genes Dev.* **13**: 817-826.
- Hsu AL, Murphy CT, Kenyon C. (2003) Regulation of aging and age-related disease by DAF-16 and heat-shock factor. *Science* **300**: 1142-1145.
- Isaacs JS, Jung YJ, Mimnaugh EG et al. (2002) Hsp90 regulates a von Hippel Lindau-independent hypoxia-inducible factor-1 alpha-degradative pathway. *J. Biol. Chem.* **277**:29936-29944.
- Jin X, Moskopididis D, Mivechi NF. (2011) Heat shock transcription factor 1 is a key determinant of HCC development by regulating hepatic steatosis and metabolic syndrome. *Cell Metab.* **14**: 91-103.
- Kalin TV, Ustiyani V, Kalinichenko VV. (2011) Multiple faces of FoxM1 transcription factor: lessons from transgenic mouse models. *Cell Cycle* **10**: 396-405.
- Katsuno M., Sang C., Adachi H. et al. (2005) Pharmacological induction of heat-shock proteins alleviates polyglutamine-mediated motor neuron disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **102**: 16801-16806.
- Kaul SC, Yaguchi T, Taira K. et al. (2003) Overexpressed mortalin (mot-2)/myhsp70/GRP75 and hTERT cooperate to extend the in vitro lifespan of human fibroblasts. *Exp. Cell Res.* **286**: 96-101.
- Keppeler BR, Grady AT, Jarstfer MB. (2006) The biochemical role of the heat shock protein 90 chaperone complex in establishing human telomerase activity. *J. Biol. Chem.* **281**: 19840-19848.
- Khaleque MA, Bharti A, Sawyer D. et al. (2005) Induction of heat shock proteins by heregulin b1 leads to protection from apoptosis and anchorage-independent growth. *Oncogene* **24**: 6564-6573.
- Khaleque MA, Bharti A, Gong J. et al. (2008) Heat shock factor 1 represses estrogen-dependent transcription through association with MTA1. *Oncogene* **27**: 1886-1893.
- Kobayashi Y., Kume A., Li M. et al. (2000) Chaperones Hsp70 and Hsp40 suppress aggregate formation and apoptosis in cultured neuronal cells expressing truncated androgen receptor protein with expanded polyglutamine tract. *J. Biol. Chem.* **275**: 8772-8778.
- Kondo N, Katsuno M, Adachi H. et al. (2013) Heat shock factor-1 influences pathological lesion distribution of polyglutamine-induced neurodegeneration. *Nat.*

- Commun.* 2013 Jan 29;4:1405. doi: 10.1038/ncomms2417.
- Lanneau D, Brunet M, Frisan E. et al. (2008) Heat shock proteins: essential proteins for apoptosis regulation. *J. Cell. Mol. Med.* **12**: 743-761.
- Lindquist S. (1986) The heat-shock response. *Annu. Rev. Biochem.* **55**: 1151-1191.
- Liu YV, Baek JH, Zhang H. et al. (2007) RACK1 competes with HSP90 for binding to HIF-1 α and is required for O₂-independent and HSP90 inhibitor-induced degradation of HIF-1 α . *Mol. Cell* **25**: 207-217.
- López de Silanes I, Fan J, Yang X. et al. (2003) Role of the RNA-binding protein HuR in colon carcinogenesis. *Oncogene* **22**: 7146-7154.
- Lorand L, Graham RM. (2003) Transglutaminases: crosslinking enzymes with pleiotropic functions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* **4**: 140-156.
- Lowe SW, Cepero E, Evan G. (2004) Intrinsic tumour suppression. *Nature* **432**: 307-315.
- Mangala LS, Fok JY, Zorrilla-Calancha IR. et al (2007) Tissue transglutaminase expression promotes cell attachment, invasion and survival in breast cancer cells. *Oncogene* **26**: 2459-2470.
- Mazumdar A, Wang RA, Mishra SK. et al. (2001) Transcriptional repression of oestrogen receptor by metastasis-associated protein 1 corepressor. *Nat. Cell Biol.* **3**: 30-37.
- Mendillo ML, Santagata S, Koeva M. et al. (2012) HSF1 drives a transcriptional program distinct from heat shock to support highly malignant human cancers. *Cell* **150**: 549-562.
- Meng L, Gabai VL, Sherman MY. (2010) Heat-shock transcription factor HSF1 has a critical role in human epidermal growth factor receptor-2-induced cellular transformation and tumorigenesis. *Oncogene* **29**: 5204-5213.
- Meng L, Hunt C, Yaglom JA. et al (2011) Heat shock protein Hsp72 plays an essential role in Her2-induced mammary tumorigenesis. *Oncogene* **30**:2836-2845.
- Mjahed H, Girodon F, Fontenay M. et al. (2012) Heat shock proteins in hematopoietic malignancies. *Exp. Cell Res.* **318**:1946-1958.
- Min JN, Huang L, Zimonjic DB. et al (2007) Selective suppression of lymphomas by functional loss of Hsf1 in a p53-deficient mouse model for spontaneous tumors. *Oncogene* **26**: 5086–5097.
- Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C. (Eds) (1990) Stress Proteins in Biology and Medicine, Cold Spring Harbor Lab., New York.
- Mosser DD, Morimoto RI. (2004) Molecular chaperones and the stress of oncogenesis. *Oncogene* **23**: 2907-2918.
- Muchowski PJ., Wacker JL. (2005) Modulation of neurodegeneration by molecular chaperones. *Nat. Rev. Neurosci.* **6**: 11-22.
- Neef DW, Jaeger AM, Thiele DJ. (2011) Heat shock transcription factor 1 as a therapeutic target in neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Drug Discov.* **10**: 930-944.
- Nony P, Gaude H, Rossel M. et al (2003) Stability of the Peutz-Jeghers syndrome kinase LKB1 requires its binding to the molecular chaperones Hsp90/Cdc37. *Oncogene* **22**:9165-9175.
- Ohtsuka K, Hata M. (2000) Molecular chaperone function of mammalian Hsp70 and Hsp40 – a review. *Int. J. Hyperthermia* **16**: 231-245.
- Page TJ, Sikder D, Yang L. et al. (2006) Genome-wide analysis of human HSF1 signaling reveals a transcriptional program linked to cellular adaptation and survival. *Mol. Biosyst.* **2** : 627 -639.
- Parsell DA, Lindquist S. (1993) The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. *Annu. Rev. Genet.* **27**: 437-496.
- Ritossa F. (1962) A new puffing pattern induced by temperature shock and DNP in *Drosophila*. *Experientia* **18**: 571-573.
- Ritossa F. (1963) Experimental activation of specific loci in

- polytene chromosomes of *Drosophila*. *Exp. Cell Res.* **35**: 601-607.
- Rutherford SL, Lindquist S. (1998) Hsp90 as a capacitor for morphological evolution. *Nature* **396**: 336-342.
- Santagata S, Hu R, Lin NU. et al. (2011) High levels of nuclear heat-shock factor 1 (HSF1) are associated with poor prognosis in breast cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **108**:18378-18383.
- Schlesinger MJ., Ashburner M, Tissieres A.(Eds) (1982) Heat Shock from Bacteria to Man, Cold Spring Harbor Lab., New York.
- Scott KL, Nogueira C, Heffernan TP. et al. (2011) Proinvasion metastasis drivers in early-stage melanoma are oncogenes. *Cancer Cell* **20**: 92-103.
- Semenza GL. (2010) Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene* **29**: 625-634.
- Serrano M, Lin AW, McCurrach ME. et al (1997) Oncogenic ras provokes premature cell senescence associated with accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell* **88**: 593-602.
- Sherman M. (2010) Major heat shock protein Hsp72 controls oncogene-induced senescence. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1197**:152-157.
- Sims JD, McCready J, Jay DG (2011) Extracellular heat shock protein (Hsp)70 and Hsp90 α assist in matrix metalloproteinase-2 activation and breast cancer cell migration and invasion.. *PLoS One* **6**: e18848.
- Solimini NL, Luo J, Elledge SJ. (2007) Non-oncogene addiction and the stress phenotype of cancer cells. *Cell* **130**:986-988.
- Sossey-Alaoui K, Li X, Ranalli TA. et al. (2005) WAVE3-mediated cell migration and lamellipodia formation are regulated downstream of phosphatidylinositol 3-kinase. *J. Biol. Chem.* **280**: 21748-21755.
- Sossey-Alaoui K, Safina A, Li X. et al. (2007) Down-regulation of WAVE3, a metastasis promoter gene, inhibits invasion and metastasis of breast cancer cells. *Am. J. Pathol.* **170**:2112-2121.
- Stanhill A, Levin V, Hendel A. et al. (2006) Ha-ras^{val12} induces HSP70b transcription via the HSE/HSF1 system, but HSP70b expression is suppressed in Ha-ras^{val12}-transformed cells. *Oncogene* **25**: 1485-1495.
- Teng Y, Ngoka L, Mei Y. et al. (2012) HSP90 and HSP70 proteins are essential for stabilization and activation of WASF3 metastasis-promoting protein. *J. Biol. Chem.* **287**:10051-10059.
- Vahtomeri K, Mäkelä TP. (2011) Molecular mechanisms of tumor suppression by LKB1. *FEBS Lett.* **585**:944-951.
- van Veelen W, Korsse SE, van de Laar L. et al. (2011) The long and winding road to rational treatment of cancer associated with LKB1/AMPK/TSC/mTORC1 signaling. *Oncogene* **30**:2289-2303.
- Wadhwa R, Takano S, Robert M. et al. (1998) Inactivation of tumor suppressor p53 by Mot-2, a hsp70 family member. *J. Biol. Chem.* **273**: 29586-29591.
- Wang Z, Ahmad A, Li Y. (2010) Forkhead box M1 transcription factor: a novel target for cancer therapy. *Cancer Treat Rev.* **36**: 151-156.
- Whitesell L, Lindquist SL. (2005) HSP90 and the chaperoning of cancer. *Nat. Rev. Cancer* **5**:761-772.
- Whitesell L, Lindquist S. (2009) Inhibiting the transcription factor HSF1 as an anticancer strategy. *Expert Opin. Ther. Targets* **13**: 469-478.
- Xue Y, Wong J, Moreno GT. et al. (1998) NURD, a novel complex with both ATP-dependent chromatin-remodeling and histone deacetylase activities. *Mol. Cell* **2**: 851-861.
- Yaglom JA, Gabai VL, Sherman MY. (2007) High level of heat shock protein Hsp72 in cancer cells suppress default senescence pathway. *Cancer Res.* **67**: 2373-2381.
- Zhao YH, Zhou M, Liu H. et al. (2009) Upregulation of lactate dehydrogenase A by ErbB2 through heat shock factor 1 promotes breast cancer cell glycolysis and

growth. *Oncogene* **28**: 3689–3701.

Zhu J, Woods D, McMahon M. et al. (1998) Senescence of human fibroblasts induced by oncogenic Raf. *Genes Dev.* **12**:2997-3007.

本川達雄 (2006) 長生きが地球を滅ぼす, 阪急コミュニケーションズ.

Title : Role of HSF1 and molecular chaperones in cancer - Which one do you prefer cancer or neurodegenerative disease.

Author(s) : Kenzo Ohtsuka

Address(es) : laboratory of Cell & Stress Biology, College of Bioscience and Biotechnology, Chubu University.

Keywords : HSF1, heat shock proteins, molecular chaperones, cancer, LDHA, HIF1, FoxM1, MTA1, telomerase, LKB1, WASF3, MMP-2, tTG

Abbreviations and Glossary

ABL キナーゼ:エイブルソン白血病ウィルスのがん遺伝子産物でチロシンキナーゼ活性を持ち, ヒトにもこれをコードする遺伝子がある(*c-abl*). ヒトの慢性骨髄性白血病では染色体転座によって *BCL/ABL* 融合遺伝子が形成され, その産物は恒常的にチロシンキナーゼが活性化している.

AMPK:adenosine monophosphate kinase. AMP によって活性化されるが, LKB1 などリン酸化されることでも活性化される. 代謝センサーとしての役割をもち, エネルギー代謝や細胞増殖を制御している.

CHIP:carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein. Hsp70 や Hsc70 と会合している E3 ユビキチンリガーゼの一つである.

DEN:diethylnitrosamine. 化学発がん剤の一つ.

DMBA:dimethylbenzanthracene. 化学発がん剤の一つ.

E3 ユビキチンリガーゼ:細胞内で不要なタンパク質を分解するときに, 標的タンパク質に目印としてユビキチンを結合する. この反応は E1(ユビキチン活性化酵素), E2(ユビキチン結合酵素), E3(ユビキチンリガーゼ)という3種類の酵素反応カスケードによって

行われる. このなかで E3 ユビキチンリガーゼは標的タンパク質を選別する役割をもち, 哺乳類では数百種類もあるといわれている.

EGF:epidermal growth factor. 上皮増殖因子. 53 個のアミノ酸からなるタンパク質で, 上皮細胞や繊維芽細胞の増殖を促進する.

ErbB2:EGF の受容体の一つで, 細胞膜上で ErbB3 とヘテロ二量体を形成する. 受容体チロシンキナーゼの一つ. ErbB2-ErbB3 二量体が最も強力な増殖シグナルを引き起こす. ErbB3 にリガンドが結合すると ErbB2 の細胞内ドメインのチロシンキナーゼが活性化されて, MAPK と PI3K-AKT の二つの経路にシグナルが伝達される. *ErbB2* はがん遺伝子であり, *Her2/neu* とも呼ばれる.

FoxM1:Forkhead box protein M1. 進化的によく保存された転写因子ファミリーに属し, forkhead box と呼ばれる DNA-結合ドメインを持っている. Fox ファミリーには哺乳類では 55 のメンバーが確認されており 17 のサブグループに分けられる. FoxM1 は細胞周期の G₁ から S 期, また G₂ から M 期への進行に必要なタンパク質の転写を促進している. 多くのがん細胞で高発現しており, がんの発生だけでなく血管新生, 浸潤, 転移, 薬剤耐性にも関与していることが知られている.

GA:geldanamycin. Hsp90 の阻害剤.

HIF1:hypoxia-inducible factor 1. HIF1a と HIF1b の 2 つのサブユニットからなるヘテロ二量体. 低酸素条件で誘導される転写因子. LKB1-AMPK-mTOR シグナル伝達経路により合成が促進される. 低酸素状態になると HIF1 依存的に数百にものぼる遺伝子の転写が促進されるが, それらのほとんどががん細胞の増殖や浸潤転移に必要な遺伝子である. たとえば, 血管新生, 解糖系の酵素, 増殖因子, 遺伝的不安定性などに関わる遺伝子である. 通常酸素濃度では HIF1a のプロリン残基がヒドロキシル化され, VBC 複合体(E3 ユビキチンリガーゼ)によってユビキチン化されてプロテアソームにより分解されている.

HSE:heat shock element, HSP 遺伝子のプロモーター領

域に共通に存在する塩基配列. 5'-nGAAn-3'の配列がタンデムに3個ほどつながって一つのHSEを構成し,そこにHSF1が結合する.通常一つのHSP遺伝子プロモーターには複数個のHSEが存在する.

HSF1:heat shock (transcription) factor 1. 熱ショック転写因子. 熱ショック応答のマスター転写因子. HSPsのほかにもさまざまな遺伝子の転写促進や転写抑制を行っている.

HSPs:heat shock proteins. 熱ショックタンパク質. タンパク質の構造を変化させるような要因(熱のほかにもさまざまな物理的および化学的ストレス)によって誘導される一群のタンパク質. 分子量によっていくつかのファミリーに分けられる. それぞれのファミリーにはまた多くのメンバーが属している. 多くのHSPsは分子シャペロンとしての機能を持っている.

HuR:RNA 結合タンパク質の一つ. 細胞増殖に関わるタンパク質をコードするmRNA(たとえば, cyclin A や cyclin b, c-fos や c-myc など)の安定化して翻訳を促進する. 多くのがん細胞で高発現している.

Heregulin:EGF ファミリーに属するメンバーの一つで, 強力な発がん作用を持つ. 受容体である ErbB3 に結合する.

LDHA:lactate dehydrogenase A. 乳酸脱水素酵素. 嫌気的な条件下でピルビン酸を乳酸に還元する反応を触媒する酵素. このとき還元型 NADH が酸化されて NAD⁺となり,これがグルコースを酸化するのに利用される. がん細胞では LDHA が高発現しており, 嫌気的な条件下でのエネルギー代謝に寄与している.

LKB1:liver kinase B1. 消化管に良性のポリープを多発する Peutz-Jeghers syndrome の原因遺伝子として見いだされた約 50-kDa のセリン/スレオニンキナーゼである. 肺がんや子宮頸がんなどでしばしば変異していることからがん抑制因子と考えられている. LKB は, AMPK を含む 14 個のキナーゼをリン酸化することで, 細胞の極性, 代謝, 分化, 増殖などを制御している.

MMP-2:matrix metalloproteinase-2. Zn 依存性のエンド

ペプチダーゼであり, 細胞外マトリックスのさまざまなタンパク質成分を分解することができる. がん細胞は自ら MMP-2 を分泌し, 細胞外マトリックスを分解して浸潤や転移を容易にしている.

Molecular chaperone:分子シャペロン. 介添タンパク質. 構造的に不安定な標的のタンパク質に一時的に結合して凝集を防ぎ, その折りたたみや複合体形成を手助けする. 最終的には標的タンパク質から解離する.

MTA1:metastasis-associated protein 1. 転移促進因子の一つ. 転写抑制にかかわるタンパク質複合体 (NuRD) のサブユニットの一つ. エストロゲン依存性の遺伝子転写を抑制することで転移を促進する.

NuRD:nucleosome remodeling and histone deacetylation. 転写抑制複合体. このなかに, histone deacetylases (HDAC1 and HDAC2), chromodomain proteins (CHD3 and CHD4), ATP-dependent chromatin-remodeling protein Mi2, そして MTA1 などが含まれている.

Non-oncogene addiction:非がん遺伝子依存性.

Oncogene addiction:がん遺伝子依存性.

PI3K:phosphatidylinositol 3-kinase. 受容体チロシンキナーゼなどによって活性化され, ホスファチジルイノシトール 4,5-ビスリン酸(PIP₂)のイノシトール環の3位にリン酸基を付加して PI(3,4,5)P₃を生じる反応を触媒する. 85kDa と触媒活性をもつ 110kDa の2つのサブユニットからなる. 産物である PI(3,4,5)P₃は Akt キナーゼ(プロテインキナーゼ B)などを活性化してシグナルを伝える.

RACK1:receptor of activated protein kinase C1.

tTG:tissue transglutaminase. GTP 加水分解活性を持ち, トランスアミド化反応によってタンパク質どうし, またはタンパク質とポリアミンを共有結合させる多機能酵素である. 細胞が移動して行くときに形成される先端部分(先端端)に集まってアクチンの重合を制御にも関与している. またインテグリンやフィブロネクチンなどとも会合して細胞と細胞外マトリックスとの相互作用にも関わる. がん細胞でよく発現しており, 運動能を維持する働きがある.

Teromerase (テロメラーゼ): 染色体の末端領域をテロメアといい, 単純な反復配列 (5'-TTAGGG-3') からなる. 真核生物の染色体の安定性に必須の領域である. 正常な細胞では分裂するときに染色体が複製されるたびにテロメアは短縮し, ある程度短くなると染色体が不安定になり複製ができなくなる. テロメラーゼはテロメアに反復配列の DNA を付加する反応を触媒する. 触媒活性を持つ hTERT という酵素タンパク質と, 鋳型 RNA の hTR から構成されている. ほとんどのがん細胞は活性化したテロメラーゼをもっている.

VBC complex: E3 ユビキチンリガーゼ複合体の一つ. VHL (von Hippel-Lindau, ヒトでは 284 個のアミノ酸からなるタンパク質), elongin B, および elongin C という少なくとも 3 つのサブユニットから構成されている. このうち VHL はがん抑制因子の一つでもある. 正常酸素濃度で HIF1 をユビキチン化して分解する役割を持っている.

WASF3: Wiscott-Aldridge syndrome family of proteins の一つ. WASF3 はアクチン結合タンパク質である Arp2/Arp3 と相互作用することにより, 細胞周辺部 (葉状仮足) でのアクチンの重合を促進し, 細胞運動を制御している. がん細胞では転移促進因子として機能する.