

低酸素誘導因子 HIF-活性の生体イメージング

近藤 科江¹、口丸 高弘¹、門之園 哲哉²、平岡 眞寛²

(¹東京工業大学大学院生命理工学研究科・生体分子機能工学専攻、

²京都大学医学研究科・放射線腫瘍学・画像応用治療学)

本邦の三大死因「がん」「心疾患」「脳血管疾患」の全死因における割合は約6割であり、高齢化に伴い増加の一途をたどっている。これらの疾患に共通するキーワードが『低酸素』である。低酸素環境は、正常組織には存在しないため、がんや虚血性疾患のマーカーとなりうる。低酸素環境にあるがん細胞は、放射線や多くの抗がん剤に抵抗性を示し、治療不良の原因となっている。更に、低酸素領域では、低酸素応答転写因子 HIF が活性化し、がんでは、血管新生、転移・浸潤等に関する多くの遺伝子の発現を誘導し、がんの悪性化やがんによる死亡率上昇に深く関わっている。また、放射線照射や再還流処置による ROS の発生と HIF 活性の上昇が、上記疾患の予後に関与していることも報告されている。従って、がんや虚血性疾患の HIF 活性を感度良くイメージングし、HIF 発現細胞を正しく処置することは、がんや虚血性疾患を治療する上で大きな意味を持つといえる。我々は、HIF-1 依存性にルシフェラーゼを発現するヒトがん細胞を樹立し、移植腫瘍内におけるルシフェラーゼ活性を *in vivo* 光イメージング装置でモニタリングすることにより、同一マウスの腫瘍内 HIF-1 活性を経時的に観察している。これまで、腫瘍細胞の HIF 活性を生体イメージングすることにより、放射線治療や新薬の抗がん効果の評価を行い、新規治療法の提案を行ってきた。更に HIF 活性を有する細胞に特異的に局在する融合タンパク質 PTD-ODD を用いた分子イメージングプローブの開発により、がんや虚血性疾患部位の可視化や、タンパク製剤を開発して、がんや虚血性疾患の治療をめざした研究を行っている。HIF 活性を標的とした我々の最近の研究を紹介したい。