

酸化ストレス・炎症発がんの分子メカニズム

Molecular mechanism for oxidative stress- and inflammation-induced carcinogenesis



赤池 孝章

熊本大学大学院医学薬学研究部 微生物学分野 助教授

In recent years, accumulated evidences indicate that free radical species and nitric oxide (NO) or its derivatives are the key denominators in carcinogenesis. Reactive molecular species derived from NO exhibits unique chemical reactivities such as guanine nitration, leading to mutagenesis. For example, formation of 8-nitroguanosine is best characterized as a nucleic acid modification induced by NO that is overproduced in inflammation and infections. Moreover, the inflammatory responses thus induced by infectious pathogens accelerate tumorigenesis as well as mutagenesis. The present topics will focus on the unique mechanism of carcinogenesis induced by oxidative and nitrative stress occurring during inflammation.

近年、消化管、肝・胆道系などの固型がんの半数以上の例で、慢性感染・炎症が、がん発症の主要な要因になることが指摘されている。炎症病態においては、炎症細胞や各臓器の上皮・実質細胞に由来するいわゆる活性酸素や一酸化窒素 (NO) の過剰な生成が起こり、生体分子に可逆的にあるいは非可逆的な様々な化学修飾 (主として酸化・ニトロ化反応) をもたらすことにより、生体に酸化・ニトロ化ストレスをきたす。例えば、NO は炎症局所で活性酸素と反応し、二酸化窒素や過酸化亜硝酸などの活性酸化窒素種に変化し興味深い生物活性を示す。実際、最近我々は、NO に由来する活性酸化窒素種に特徴的な修飾塩基として8-ニトログアノシンの生体内生成を報告した。また、8-ニトログアノシンそのものに強力なレドックス活性があり、NO 合成酵素や P450 レダクターゼにより活性化を受けスーパーオキシドを産生するというユニークな化学的特性があることを見出している。一方で、8-ニトログアノシンが heme oxygenase-1 の誘導を介して細胞死の制御効果をもたらす、腫瘍増殖を支えることもわかってきた。これらの知見は、NO が8-ニトログアノシン生成を介して変異原性を誘発し、さらに、細胞死・細胞増殖に関わる因子の発現調節異常をもたらす、感染・炎症による発がん・プログレッションに深く関わることを示唆している。炎症発がんにおいて、NO・活性酸素などの活性分子種は、21世紀のがん予防戦略の重要な標的分子であるといえる。