



Title: Intracellularly delivered human lactoferrin functions as an activator of Na⁺/H⁺ exchanger 7
(細胞内に送達させたヒトラクtofエリンは、Na⁺/H⁺ exchanger 7 の機能促進因子として機能する)

Authors: Daisuke Kurimoto、Truong Dinh Hue Anh、Ryoya Kasama、Atsushi Sato
(栗本大輔 (東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科 博士課程 3 年)、
トルン デイン ハウエーアン (東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科 修士課程 2 年)、
笠間諒也 (東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科 修士課程修了)、
佐藤淳 (東京工科大学大学院 バイオ・情報メディア研究科 教授))

Journal: Biochemical and Biophysical Research Communications (2024) 695, 149480.

掲載年月: 2024 年 2 月

研究概要: ヒトラクtofエリン(hLF) (注 1) をがん細胞内に送達させると、Na⁺/H⁺交換輸送体 7 (NHE7) (注 2) の発現促進を介して、がん細胞内小器官の pH 恒常性を破綻させ、ガン細胞の増殖阻害を示す新たなメカニズムを発見しました。新規がん治療法への応用が期待されます。

研究背景: NHE7は、細胞内小器官であるトランスゴルジ網(TGN) (注3) におけるpH 恒常性に関与しており、肺腺がん細胞では、TGN から H⁺を放出することで TGN の pH を弱酸性に保ち、がん細胞の増殖と生存に寄与しています。遺伝子ノックダウンによる NHE7 機能阻害は、TGN の pH 恒常性を破綻させることで、膵臓がんの増殖を抑制したのに対して、正常細胞には影響しないことが近年報告されており、がん治療の標的となる可能性が示されています (文献 1)。一方、膵臓以外のがん種に対する効果は不明でした。以前に、我々の研究チームは、ヒト血清アルブミン(HSA)を hLF に融合させた hLF-HSA は、がん細胞内への取り込みが向上し、その抗腫瘍活性が増強することを発見しています (文献 2)。本研究では、HSA 融合により細胞内に送達された hLF の誘導する抗腫瘍活性に関して、NHE7 の関与をヒト肺腺がん細胞で検証しました。

研究成果: hLF-HSA は、肺腺がんの細胞内小器官を弱酸性からアルカリ化し、その増殖を阻害しました (図 1)。一方、hLF-HSA による細胞内小器官のアルカリ化及び細胞増殖阻害は、遺伝子ノックダウンによる NHE7 機能阻害により著しく減弱したことから (図 1A、B)、NHE7 がその標的分子であることが示されました。hLF-HSA 処理により、NHE7 の発現量が上昇したことから、hLF-HSA は、TGN で機能する NHE7 の発現量を高めることで TGN をアルカリ化し、がんの増殖を抑制することが明らかとなりました (図 2)。

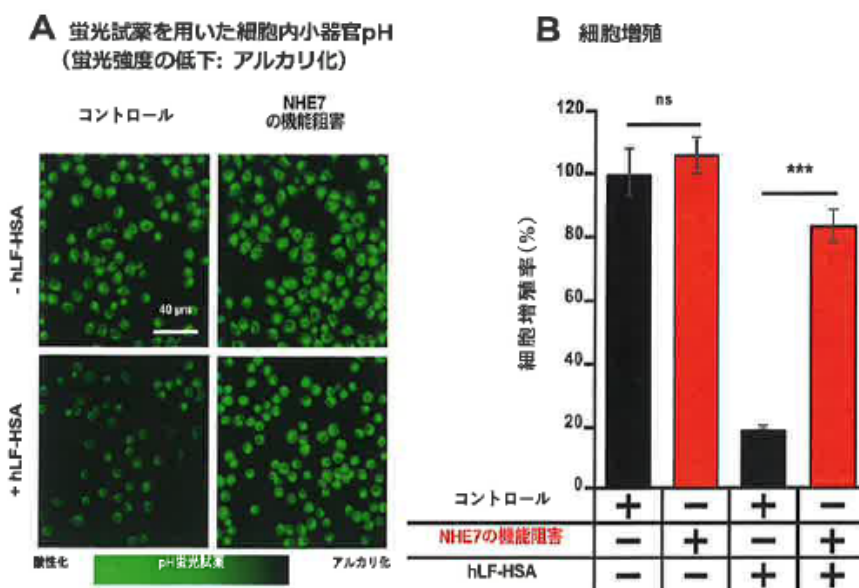


図1: hLF-HSAによる細胞内小器官のアルカリ化及び増殖阻害に対するNHE7機能阻害の影響

用語解説：

(注1)hLF:自然免疫で機能する抗腫瘍、抗炎症、抗酸化、神経再生作用など多くの生理活性を有するタンパク質

(注2)NHE7:肺腺がん細胞では、細胞内小器官からH⁺を放出することで、細胞内小器官の弱酸性を保っている

(注3)TGN:ゴルジ体の隣に位置する網目状の細胞内小器官。ゴルジ体を経由して輸送されてきたタンパク質を、目的地別に選別を行う

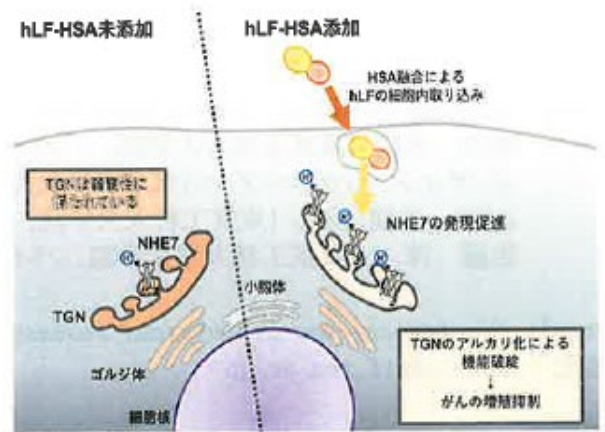


図2：hLF-HSAの抗腫瘍メカニズム

参考文献：

(文献1) K.M.O. Galenkamp ら Golgi Acidification by NHE7 Regulates Cytosolic pH Homeostasis in Pancreatic Cancer Cells, *Cancer Discov* (2020)

(文献2) Kurimoto ら Enhanced intracellular uptake of an albumin fusion protein in cancer cells by its forced cell surface recruitment *Eur. J. Pharm. Sci.* (2023)