



東北大学



報道機関各位

2015年11月11日

東北大学大学院医学系研究科

## 卵胞液成分による DNA 損傷誘導メカニズムの解明

- 卵巣がん発生にトランスフェリンが関わる可能性を発見 -

### 【研究概要】

卵巣がんは、日本では年間 9,000 人程度が罹患します（2011 年全国推計値）。卵巣がんは、その由来によって上皮性・間質性、性索間質性、胚細胞の由来と分類されます。上皮性・間質性がんの一つである悪性卵巣漿液性腺がんは卵管から発生すると考えられており、卵管上皮が卵胞液へさらされることが発がんに関わっている可能性が示唆されています。東北大学大学院医学系研究科の八重樫 伸生（やえがし のぶお）教授、豊島 将文（とよしま まさふみ）助教らのグループは、卵胞液に含まれる鉄イオン輸送タンパク質トランスフェリンが卵管上皮細胞での DNA 損傷に関与することを発見しました。この研究成果は、生体活動の維持に必須のタンパク質であるトランスフェリンが DNA 損傷を引き起こすことを証明した重要な報告であり、いまだ不明な点が多い卵巣がん発癌機構の解明に寄与することが期待されます。この研究成果は、2015 年 11 月 9 日の *Oncogene* 誌に掲載されました。

本研究は文部科学省科学研究費補助金、黒川利雄がん研究基金、日本婦人科腫瘍学会公募研究助成金およびがん研究振興財団がん研究助成金の支援を受けて行われました。

### 【研究のポイント】

- 卵胞液中のトランスフェリンが DNA 損傷を誘導することが明らかになった。
- この DNA 損傷が卵巣がんの発生に関与する可能性がある。

## 【研究内容】

卵巣がんの中でも進行した状態で発見されることが多い高グレード卵巣漿液性腺がん<sup>注1</sup>は、最近の研究から卵管上皮より発生している可能性が高いと考えられています。卵管上皮においてDNA損傷、特にDNA二重鎖切断<sup>注2</sup>が起こることが発がん初期の重要なイベントであり、さらに排卵によって腹腔内に貯留する卵胞液に卵管上皮が接触することが卵管にDNA二重鎖切断が起きる一要因であると過去の報告より示唆されています。しかしながら、卵胞液が卵管上皮にDNA損傷を引き起こすその詳細な原因はこれまで明らかとされていません。

私達の研究グループは、鉄イオンが触媒するフェントン反応<sup>注3</sup>(図1)がDNA二重鎖切断を引き起こすこと、そして鉄イオンを細胞に供給するタンパク質であるトランスフェリンが卵胞液中に含まれていることに着目しました。ダナ・ファーマー癌研究所のDrapkin博士らが樹立したヒト卵管上皮細胞及びマウス卵管組織を用いて、トランスフェリンが細胞にDNA二重鎖切断を引き起こすことを実験的に証明しました。また、トランスフェリンが細胞内に取り込まれ、その結果として細胞内でフェントン反応を誘導することがDNA二重鎖切断を引き起こすメカニズムであることも解明しました(図2)。

トランスフェリンは、様々なタンパク質の合成に必要な鉄イオンを供給する生命維持に必須の分子です。一方で、私達はトランスフェリンが細胞においてDNA損傷を起こし得る分子でもあることを本研究によって証明しました。この研究結果を基に卵巣がん発生のより詳細なメカニズムが解明されること、さらに将来の卵巣がん予防、早期発見に寄与することが期待されます。

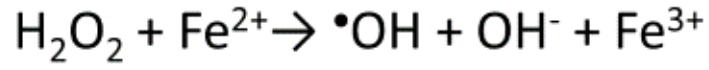
本研究は、文部科学省科学研究費補助金、黒川利雄がん研究基金、日本婦人科腫瘍学会公募研究助成金およびがん研究振興財団がん研究助成金のサポートを受けて実施されました。

## 【用語説明】

注1. 高グレード卵巣漿液性腺がん：卵巣がんの中で最も多い組織型であり、単に「漿液性腺がん」とも呼ばれる。高頻度にかん抑制遺伝子であるp53に遺伝子変異が見つかる。

注2. DNA二重鎖切断：対をなす二本のDNA鎖が同一部位でともに切断された状態。

注3. フェントン反応：鉄イオンを触媒として、過酸化水素からヒドロキシルラジカルが生成される一連の反応。ヒドロキシルラジカルは強力にDNA二重鎖切断を引き起こす。



$\text{H}_2\text{O}_2$ : 過酸化水素  
 $\cdot\text{OH}$ : ヒドロキシルラジカル

図 1. フェントン反応

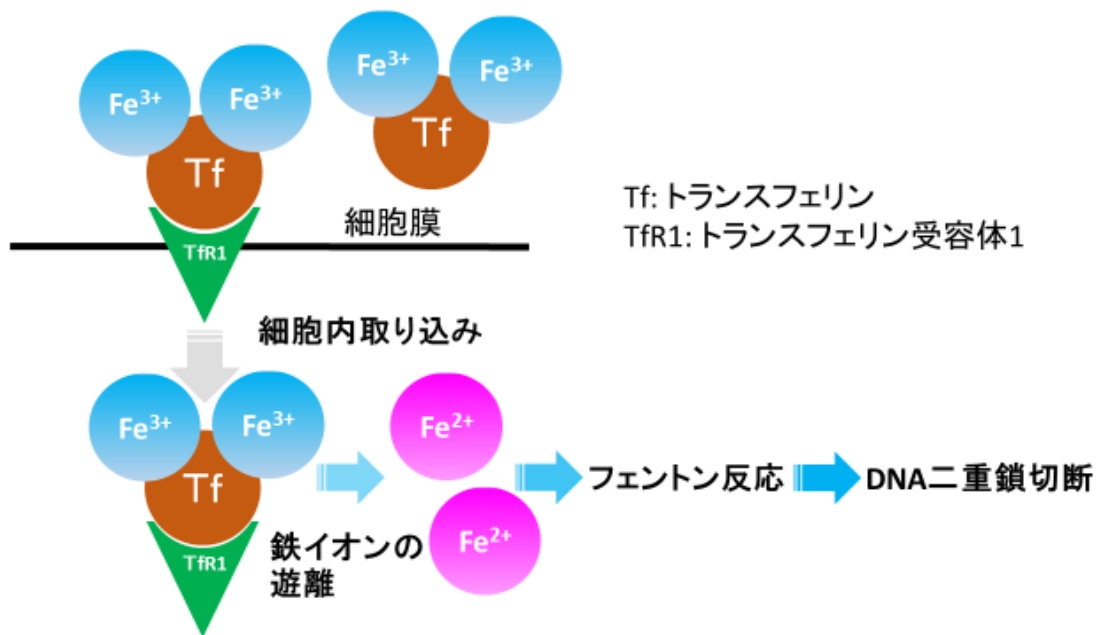


図 2. トランスフェリンによる DNA 損傷メカニズム

**【論文題目】**

Transferrin facilitates the formation of DNA double-strand breaks *via* transferrin receptor 1: the possible involvement of transferrin in carcinogenesis of high-grade serous ovarian cancer.

(日本語訳: トランスフェリンはトランスフェリン受容体1を介してDNA二重鎖切断を誘導する。トランスフェリンが卵巣高グレード漿液性腺癌の発生に関わる可能性。)

著者名: Shogo Shigeta, Masafumi Toyoshima, Kazuyuki Kitatani, Masumi Ishibashi, Toshinori Usui and Nobuo Yaegashi.

掲載雑誌: Oncogene

**【お問い合わせ先】**

東北大学大学院医学系研究科 婦人科学分野

助教 豊島 将文 (とよしま まさふみ)

電話番号: 022-717-7254

Eメール: m-toyo@med.tohoku.ac.jp

**【報道担当】**

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: hinada@med.tohoku.ac.jp