



研究主題：

難治性卵巣がんの治療を目指して



学術研究補佐員 **鈴木 紀子** SUZUKI NORIKO

研究のキーワード

卵巣がん、鉄、低酸素、活性酸素

所属：岐阜大学大学院 医学系研究科 産科婦人科学
 役職：学術研究補佐員
 E-mail：non@gifu-u.ac.jp
 専門分野：婦人科腫瘍学・分子生物学

一言アピール

卵巣がんはサイレントキラーとも呼ばれるように初期症状が殆どないため早期発見が難しく、8割以上が進行期で発見されます。また再発すると殆どが治療抵抗性であるため、新たな治療法の開発が急務です。我々は下記の点に着目し、岐阜薬科大学薬化学教室(永澤秀子先生・平山佑先生)との共同研究を進めています。臨床・分子生物学・薬化学の連携を通し、多面的な視野を活かした新しい治療方法の開発を目指しています！

- 低酸素微小環境
- 酸化ストレス耐性
- 鉄依存性細胞死（フェロトーシス）

経歴

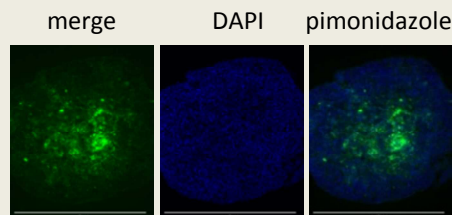
1994年3月	名古屋大学理学部分子生物学科卒業
1995年8月	Texas大学Austin 校植物学部留学
1997年3月	名古屋大学大学院理学研究科分子生物学修士課程修了
1999年3月	東京大学医科学研究所癌シグナル研究分野技術補助員
2000年10月	名古屋大学大学院医学研究科腫瘍生物学研究補助員
2012年3月	岐阜大学大学院医学系研究科産科婦人科学博士課程修了
2012年4月	同研究室にて学術研究補佐員

研究の概要

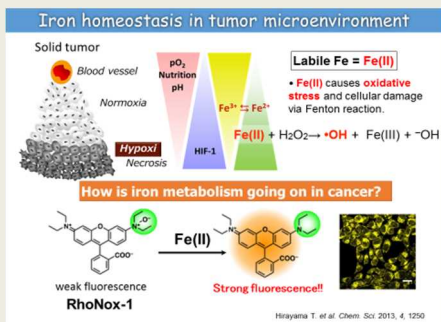
卵巣がんは、近年の女性のライフスタイルの変化に伴って日本を含め欧米諸国での発生率は年々増加傾向にあり、新たな治療法の模索が世界中で行われているが、我々は「**低酸素**」「**鉄**」「**酸化ストレス**」に着目し、研究を進めている。

がん組織の内部は、急激ながん細胞の増殖のため機能的な血管新生が不十分となり、低酸素となっている。そのような低酸素微小環境において治療抵抗性のがん細胞が発生し、維持されている可能性がある。

我々は、これまでに卵巣がん細胞株CaOV3を用いて、腫瘍組織の状態に近い三次元低酸素モデルとしてのスフェロイドを作製し、低酸素マーカーであるピモニダゾール染色によりその内部が低酸素であることを示した（右図）。また、永澤らが開発した低酸素特異的細胞毒TX-402により、内部の低酸素領域にある細胞が死滅することを確認した。



岐阜薬科大学薬化学研究室で世界に先駆けて鉄(II)イオン選択的蛍光プローブRhoNox-1(Hirayama *et al. Chem. Sci.* 4, 1250-1256, 2013)が開発された。さらに、平山らは多様な局在性と検出波長を有する機能性二価鉄センサーへと展開し、これまで生細胞内での検出が困難であった、二価鉄の検出に有用な研究ツールがもたらされた。そこで、これらを用いて、各種婦人科がんにおける鉄代謝の解析をすすめている（下図）。



鉄イオンは生体内で三価あるいは二価の状態で存在しており、二価鉄イオンが過剰に存在すると、その高い反応性のために、毒性の高い活性酸素の産生源となって、遺伝子やたんぱく質に傷害をもたらす。さらには、鉄過剰による発がんの進行が示唆されており、鉄ホメオスタシスの分子制御機構の解明研究が世界的に繰り広げられている。一方、鉄依存的細胞死＝フェロトーシスは、細胞死の一形態として近年提唱された概念で、腫瘍制御に関わるということで現在盛んに研究が進められており、その機序は十分明らかになっていない。そこで我々は現在、難治性卵巣がんをはじめ、子宮頸がんについてもフェロトーシス誘導による治療の可能性を探っている。今後は酸化ストレス耐性並びに鉄ホメオスタシス・低酸素と予後不良や悪性度との関連性を明らかにし、新たな治療法開発を目指す。

それには、多面的な視点が重要であると考えているため、異分野の方々とのつながりを大切にしながら、「sense of wonder」を忘れず研究を進めていきたい。

代表論文

- Suzuki N, Imai A: Evidence that lack of ligand-binding domain correlates with nuclear distribution of unliganded human androgen receptor and loss of transactivation activity. *Gynecol Endocrinol*, 27(11): 940-943, 2011
- Nozawa-Suzuki N, Nagasawa H, Ohnishi K, Morishige K-I: The inhibitory effect of hypoxic cytotoxin on the expansion of cancer stem cells in ovarian cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC)*.20; 457(4):706-711. 2015
- Mizuno T, Suzuki N, Makino H, Furui T, Morii E, Aoki H, Kunitsada T, Morishige K: Cancer stem-like cells of ovarian clear cell carcinoma are enriched in the ALDH-high population associated with an accelerated scavenging system in reactive oxygen species. *Gynecologic Oncology*. 137(2):299-305. 2015
- 活性酸素と酸化ストレス応答—分子メカニズムの新たな展開 野澤義則、鈴木紀子 東海学院大学紀要 10, 1-13. 2016

共同研究希望分野

- (1) 婦人科がんフェロトーシス
- (2) 婦人科疾患における鉄と酸化ストレス、低酸素との関連
- (3) 女性のロングライフを通じた健康維持（多面的アプローチ）