

ミネラル調節ホルモン「スタニオカルシン-1」：変わらずに変わった変わり者？

山梨大学総合分析実験センター・資源開発分野 兼平雅彦

I. はじめに

“ミネラル調節”と聞いて、皆さんはどうなイメージをもつでしょうか？「熱中症予防には水ではなくスポーツドリンクが有効」「加齢、運動不足等で骨が脆くなる」等々。魚類ではどうでしょうか？海水には淡水に比べ、ナトリウムやマグネシウムなどの大量のミネラルが存在するため、海水魚と淡水魚の生育環境は著しく異なります。しかし、料理に用いる調味料の量はだいたい同じです（全く違うというプロの意見もあるかもしれませんが・・・）。高校生物の知識を思い起こすと、淡水魚は、鰓で水中の塩類を積極的に吸収し、低張な尿を大量に排泄することで、体液中の塩類濃度を外部環境より高く保っています。一方、海水魚は、海水を大量に飲みこみ、水分を腸から吸収しつつ、過剰な塩類を鰓から積極的に排出し、かつ等張の尿を少量排泄することで、体液の塩類濃度を外部環境より低く保っています。ここではミネラルの一元素カルシウムを中心に話を進めますが、魚類、特に海水魚は、飲水から常時カルシウムが体内に流入しますので、常に血中カルシウム濃度が高値になる恐れがあります。一方、主に陸上で生活する爬虫類、鳥類、哺乳類は、摂餌によりカルシウムを腸管から吸収し、リン酸カルシウムの形で骨に貯蔵して必要に応じて利用します。すなわち、血中カルシウム濃度に関しては、魚類、特に海水魚は「下げる」メカニズム、爬虫類、鳥類、哺乳類は「上げる」メカニズムが重要といえます（以下、本稿では魚類と哺乳類に限って話を進めます）。魚類の血中カルシウム濃度を下げるホルモンとしてスタニオカルシン-1が知られていますが、哺乳類では同じスタニオカルシン-1が全く別の働きをしています（図1）。本コラムでは、姿形を変えずに、役割を変えるこ

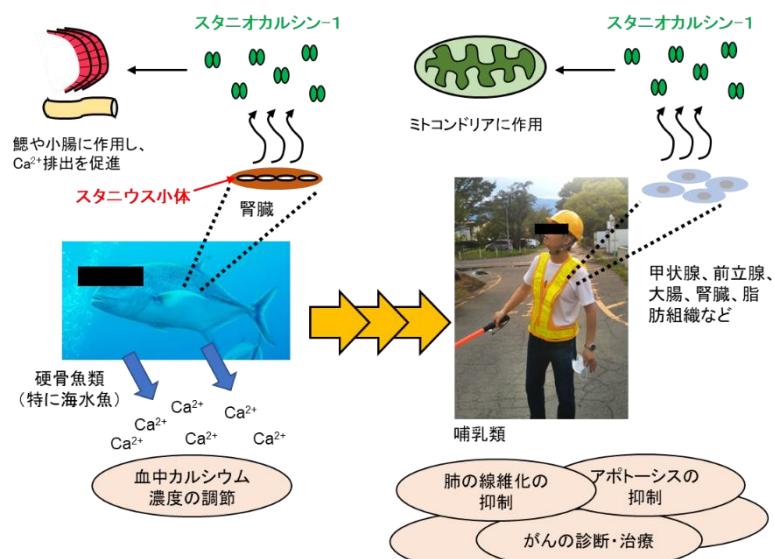


図1 スタニオカルシン-1は魚類から哺乳類まで保存された分子であるが、哺乳類では異なった生理活性を有する

とで生き残った不思議な分子、スタニオカルシン-1について紹介します。

II. スタニオカルシン (Stanniocalcin ; STC) -1 とは？

上で述べた通り、魚類、特に海水魚は、水中から流入した過剰なカルシウムを鰓や腸から排泄します。硬骨魚類には、腎臓にスタニウス小体とよばれる器官が存在しますが、そこから分泌されるスタニオカルシン-1（以下 STC1）というホルモンが、血中カルシウム濃度を「下げる」役割を担っています [1, 2]（図 2）。実際に、スタニウス小体を除去した魚類は高カルシウム血症を呈することが報告されています [3]。また、淡水魚であるコイ類はスタニウス小体が 2 個であるのに対し、淡水海水両方で生育できるサケ科魚類はスタニウス小体が 4 個あります。このことからも、STC1 が血中カルシウム濃度の維持に重要なホルモンであることが想像できます。一方、哺乳類においては、主に上皮小体ホルモン（PTH）や活性化ビタミン D が血中カルシウム濃度を「上げる」役割を担っています。

サケ (Oncorhynchus keta)	M-P-LRTGLF—LMV-LIASAYEVDLQNE—YSPPRRAFFSANTPSD—WCLN—SALQVCGCGA	57
アフリカツメガエル (Xenopus laevis)	MNHVTALL—PLLLSASASYDSE—NDSQLSPKGK—LAPHSSVE—WCLN—GALQVCGCGA	60
ヒト (Homo sapiens)	M—QNSAVL—LVLSIASATHEAEQDS—VSPRKPSWAAQNSAE—WCLN—SALQVCGCGA	58
カベカナヘビ (Podarcis raffonei)	M—RKSSALLA—AAAAATYVEQEDS—FSPRKPSWAAQNSAE—WCLN—SALQVCGCGA	58
オウギワシ (Harpia harpyja)	M—LSGFL—LLVLSIASASAYEAEQDS—VSPRKPSWAAQNSAE—WCLN—SALQVCGCGA	58
サケ	CLENSTCOT—GND—DICKS—FLYSAAKFDTOQ—FVKESLKC1ANG—TSKVPLTIRRCFS—	117
アフリカツメガエル	CLENSTCOT—G—DICKS—FLYSAAKFDTOQ—FVKESLKC1ANG—TSKVFLSLRCCSLD—	120
ヒト	CLENSTCOT—GND—DICKS—FLYSAAKFDTOQ—FVKESLKC1ANG—TSKVFLA1RRCFS—	118
カベカナヘビ	CLENSTCOT—GND—DICKS—FLYSAAKFDTOQ—FVKESLKC1ANG—TSKVFLA1RRCFS—	118
オウギワシ	CLENSTCOT—GND—DICKS—FLYSAAKFDTOQ—FVKESLKC1ANG—TSKVFLA1RRCFS—	118
サケ	RM1SEVCEEECYKLD—DICKG—TARINFD—DAIE—SEWALSLIPFPRY—YGLL—QSLND—CDE—TVOLV—	177
アフリカツメガエル	RM1SEVCD—CYKLD—DICKG—TIDVAGNSNSAITE—WHLQ—PSWYHNTLLRSLLD—CDE—TVSAV—	180
ヒト	RM1SEVCEEECYKLD—DICKG—TANNSNSAITE—EWOLNPKFSRNYNN—LVRSLLE—CDE—TVSTI—	178
カベカナヘビ	RM1SEVCEEECYKLD—DICKG—TANNSNSAITE—EWOLNPKFSRNYNN—LVRSLLE—CDE—TVSTI—	178
オウギワシ	RM1SEVCEEECYKLD—DICKG—TANNSNSAITE—EWOLNPKFSRNYNN—LVRSLLE—CDE—TVSTI—	178
サケ	RASMVSRL—GEMT—DFO—DNPK—PSAAAAAIAAIPTVGEGRGSLOWSM—HMYK10—PG—	236
アフリカツメガエル	RSNLMEQI—GPNSL—FPLD—HGDY—CSH1QPRMDNKRKN——IB—QKLRYLRN—	230
ヒト	RDSLMEK1—GPNSL—FPLD—QTDH—QTHPRADFNRRTT——NB—QKLKVLLR—	228
カベカナヘビ	KDSLMAK1—GPNSL—FPLD—QTDH—Q1HPRAFDSSRRRI——TE—QKLK1YFRN—	228
オウギワシ	KDSLMEK1—GPNSL—FPLD—QTDH—QGHPRTDFTRRI——TE—QKLKLYFRN—	228
サケ	LN—NRDS—ASHL—GKRATGDSS—	256
アフリカツメガエル	LN—GEEDS—VTD—TOG—SAEDD—	247
ヒト	LN—GEEDS—PSHIK—RTSHESA—	247
カベカナヘビ	LN—GEGPVSHMK—RSSSESV—	247
オウギワシ	LN—SEGS—VPAHT—RSSSEA—	247

図3 スタニオカルシン-1のアミノ酸配列のマルチプルアライメント
魚類(サケ)のみならず、両生類(アフリカツメガエル)、爬虫類(カベカナヘビ)、鳥類(オウギワシ)、哺乳類(ヒト)においてスタニオカルシン-1が保存されている。



図2 上、中)ナギナタナマズ(*N. notoptyerus*)の腎臓に付着するスティヌス小体
下)組織像(分泌顆粒が多数存在)
出典: Wikipedia
(https://en.wikipedia.org/wiki/Corpus_puscle_of_Stannius)

ルシトニンが存在します。以上から、哺乳類では STC1 は、本来の役割を終えて退化していくても不思議ではありません。ところが驚くべきことに、魚類から哺乳類まで、幅広く STC1 が保存されています(図3)。このことから、STC1 は生体にとって何らかの重要な役割を担っていることが予想されました。が、STC1 遺伝子のノックアウトマウスには一切の異常な表現型が

見られません [4]。一方で、STC1 を全身に過剰発現させたトランスジェニックマウスは、矮小(dwarf)になります、筋肉内のミトコンドリアが肥大化し、エネルギー浪費型となることが報告されています [5]。この報告から、哺乳類では、STC1 がミトコンドリアに何らかの作用を有することが予想されますが、その全体像は未だによくわかっていないまぜん。

III. STC1 の生理機能

i) 抗アポトーシス作用

筆者の共同研究者である大河内眞也博士（現 東北大学）は、米国 Tulane 大学留学中、以前に報告されていた骨髓由来間葉系幹細胞（Bone marrow-derived mesenchymal stem cells; BMMSCs）が障害を受けた肺の修復に寄与するという現象に着目し [6]、同僚の Gregory Block 博士（後に筆者とも同僚）とともに、そのメカニズムの解明を試みていきました。その過程で、紫外線照射により障害を受けたヒト由来線維芽細胞とヒト由来 BMMSCs (hBMMSCs) を共培養すると、線維芽細胞の障害が軽減することを見出しました（図 4）。詳細な研究の末、hBMMSCs により分泌される STC1 が障害細胞のアポトーシス抑制作用に関わっていることを明らかにしました [7]。まさか魚類のミネラル調節ホルモンが哺乳類の細胞でこんな役割を持っていたとは！二人の興奮が最高潮に達したことは想像に難くありません。この二人の発見が、筆者の今まで続く STC1 研究の端緒となりました。

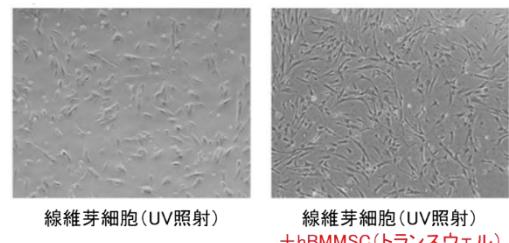


図4 ヒト骨髓由来間葉系幹細胞(hBMMSC)存在下では、紫外線(UV)照射による線維芽細胞のアポトーシスは抑制される(Block GJ et al. Stem Cells 2009)。

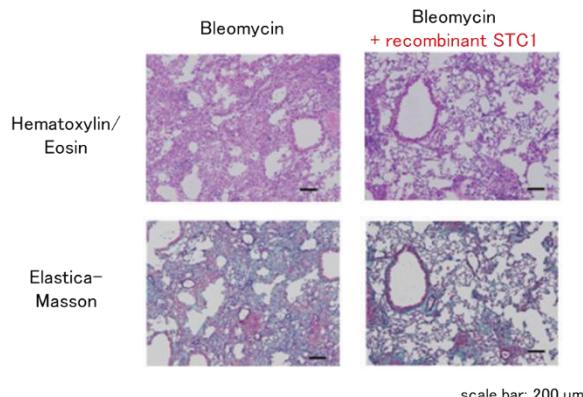


図5 STC1の経気道投与はブレオマイシンによる肺の炎症と線維化を軽減する(Ono M et al. Mol Ther 2015)。

た。

ii) STC1 の細胞代謝変容作用と抗線維化作用

その後、筆者らの研究グループは、ヒト特発性肺線維症のマウスモデルであるブレオマイシン肺障害において、組換え体の STC1 を経気道投与することにより、肺の炎症ならびに線維化が有意に抑制されること（抗線維化

作用)を報告しました[8](図5)。本研究を糸口とし、筆者らはSTC1について複数の新たな知見を得ました(少々複雑です)。

① STC1はUCP2(Uncoupling Protein 2)とよばれる分子を介して、ミトコンドリアの代謝を大きく変容させます。よく知られているミトコンドリアの働きは、解糖系を介して、グルコースと酸素から、二酸化炭素、水、ATPを合成すること(NADH₂⁺やFADH₂の形で水素イオンを取り出し、水素イオンの濃度勾配を利用してATP合成酵素を駆動し、大量のATPを合成する)ですが、これらの反応が行われる過程で、様々な物質の代謝が行われます(例TCA回路)。

② ミトコンドリアで代謝される物質の中には、遺伝子のメチル化、脱メチル化や、タンパクのアセチル化の反応に関わるものがあります。これらの反応は、DNAからmRNA、タンパク合成といった「翻訳機構」に化学的修飾により影響を与えることから、「翻訳後修飾(エピジェネティクス)」と呼ばれます。

③ つまりSTC1は、ミトコンドリア代謝を変容させることにより、翻訳後修飾に関わっています。特に筆者らは、STC1による抗線維化作用の一端が、抗線維化因子SMAD7遺伝子のプロモーター領域の脱メチル化による転写促進、同時に、SMAD7タンパクのアセチル化による安定化であることを明らかにしました(図6)[9]。

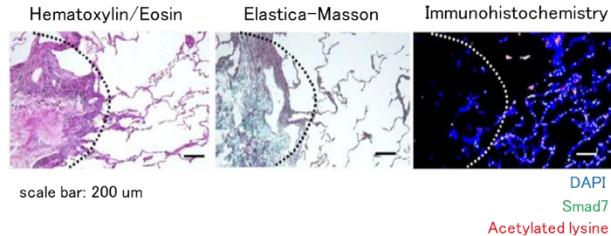


図6 STC1はSMAD7をアセチル化し安定化することで肺の線維化を軽減する(点線より右)(Ohkouchi S et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2022)。

④ また、STC1はUCP2の働きを通して、ミトコンドリアの過酸化ストレスを緩和する働きも持っており、このことが、障害を受けた肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制していると考えています[10]。

iii) 肺がん診断マーカーや分子標的としての可能性

これまでに、ヒト白血病において、血中のSTC1mRNA発現量が化学療法後の再発と正に相關するという報告がなされていました[11]。また、ヒト腎がん、グリオーマ、肺がん、胃がん、

頭頸部がん、子宮頸がんにおいて、STC1 発現量が高いと予後が不良であるということが、病理組織を用いた後ろ向き解析で報告されています [12]。次に筆者らは、STC1 の肺がん診断マーカーとしての有用性について検討しました。興味深いことに、肺がん患者の末梢血中の STC1 濃度は、健常者に比べ高値を示しました（図 7）。さらに筆者らは、肺がんの分子標的としての STC1 の可能性について検討しまし

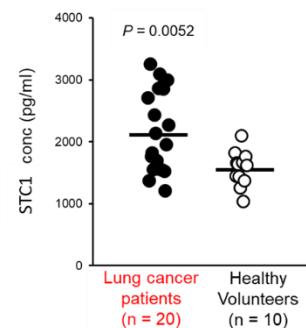


図7 肺がん患者の末梢血中のSTC1濃度は健常者よりも高値である(Abe K et al. Cancer Med 2021)。

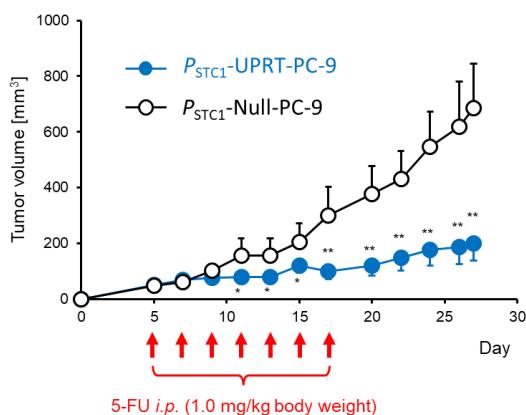
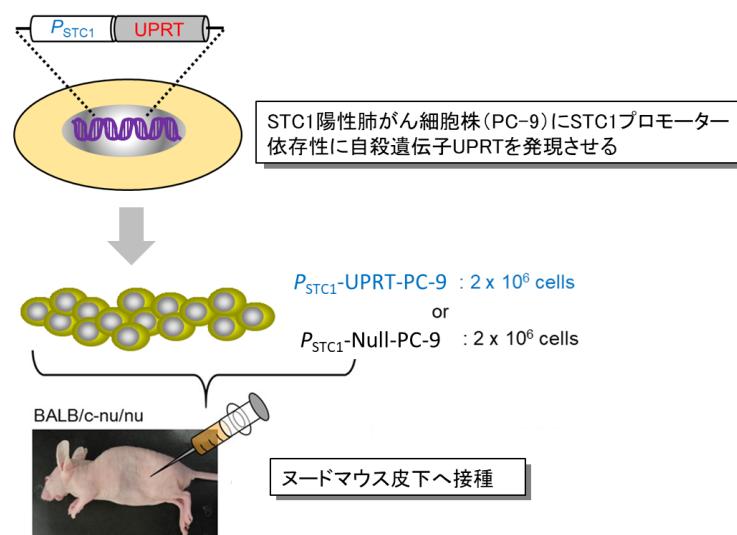


図8 STC1プロモーター下流に自殺遺伝子UPRTを発現させた肺がん細胞(●)は、対照(UPRT非発現)(○)に比べ、有意な腫瘍増殖抑制効果が認められる(Abe K et al. Cancer Med 2021)。

た。つまり、STC1 陽性肺がん細胞を「狙い撃ち」にすることで、がんが退縮するか否かの検証です。STC1 陽性肺がん細胞株の 1 つである PC-9 へ、STC1 遺伝子のプロモーター依存性にウラシルホスホリボシル転移酵素 (UPRT; 抗がん剤 5-FU をより毒性の強い物質に変換する酵素) を発現させました (P_{STC1} -UPRT-PC-9)。この細胞株をマウス皮下へ接種し、腫瘍塊形成後に 5-FU を投与したところ、UPRT 非発現腫瘍 (P_{STC1} -Null-PC-9) よりも有意な腫瘍退縮効果が認められました（図 8）。このことから、STC1 が肺がんの分子標的として有用である可能性が示唆されました [13]。

IV. おわりに

筆者らを含め、複数のグループにおいて、STC1 に関する研究が精力的に行われていますが、解決

すべき問題が多く残されているというのが現状です。その理由として、STC1 の受容体が同定されていないこと、STC1 は分泌タンパクであるため細胞表面マーカーにはなりにくい、ヒトの遺伝病との関連が報告されていないこと等が挙げられます。その一方で筆者らは、STC1 の謎を日々追求しながら、その研究成果がいつの日か様々な疾患の治療法の開発に繋がることを夢見ています。拙稿をご覧になり STC1 に興味を持たれた方、私たちと一緒に STC1 の謎に挑んでみませんか？

V. 謝辞

本稿を執筆するにあたり、貴重なご助言を下さいました大河内眞也博士に深謝いたします。

VI. 参考文献

1. Wikipedia (https://en.wikipedia.org/wiki/Corpuscle_of_Stannius)
2. Wagner GF, Milliken C, Friesen HG, Copp DH. Studies on the regulation and characterization of plasma stanniocalcin in rainbow trout. *Mol Cell Endocrinol.* 1991; 79: 129–38.
3. Fontaine M. Corpuscles de stannius et regulation ionique (Ca, K, Na) du milieu interieur de l'anguille (Anguilla anguilla L.). *C. R. Acad. Sci. Paris.* 1964; 259: 875–878.
4. Chang AC, Cha J, Koentgen F, Reddel RR. The murine stanniocalcin 1 gene is not essential for growth and development. *Mol Cell Biol.* 2005; 25: 10604–10610.
5. Filvaroff EH, Guillet S, Zlot C, Bao M, Ingle G, Steinmetz H, et al. Stanniocalcin 1 alters muscle and bone structure and function in transgenic mice. *Endocrinology.* 2002; 143: 3681–3690.
6. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003; 100: 8407–8411.
7. Block GJ, Ohkouchi S, Fung F, Frenkel J, Gregory C, Pochampally R, et al. Stem Cells. 2009; 27: 670–681.
8. Ono M, Ohkouchi S, Kanehira M, Tode N, Kobayashi M, Ebina M, et al. *Mol Ther.* 2015; 23: 549–560.

9. Ohkouchi S, Kanehira M, Saigusa D, Ono M, Tazawa R, Terunuma H, et al. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2022; 67: 320–333.
10. Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, et al. *Mol Ther.* 2012; 20: 417–423.
11. Tohmiya Y, Koide Y, Fujimaki S, Harigae H, Funato T, Kaku M, et al. *Tohoku J Exp Med.* 2004; 204: 125–133.
12. The Human Protein Atlas (https://www.proteinatlas.org/ENSG00000159167-STC1/pathology/stomach+cancer)
13. Abe K, Kanehira M, Ohkouchi S, Kumata S, Suzuki Y, Oishi H, et al. *Cancer Med.* 2021; 10: 3085–3100.