

れたものです。

- 1) Young, M.W. & Kay, S.A. (2001) *Nat. Rev. Genet.*, 2, 702–715.
- 2) 大川 (西脇) 妙子 (2008) 生化学, 80, 833–838.
- 3) 谷口靖人, 小山時隆 (2009) 生化学, 81, 987–992.
- 4) Ishiura, M., Kutsuna, S., Aoki, S., Iwasaki, H., Andersson, C. R., Tanabe, A., Golden, S.S., Johnson, C.H., & Kondo, T. (1998) *Science*, 281, 1519–1523.
- 5) Iwasaki, H., Nishiwaki, T., Kitayama, Y., Nakajima, M., & Kondo, T. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 15788–15793.
- 6) Nishiwaki, T., Iwasaki, H., Ishiura, M., & Kondo, T. (2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, 495–499.
- 7) Tomita, J., Nakajima, M., Kondo, T., & Iwasaki, H. (2005) *Science*, 307, 251–254.
- 8) Nakajima, M., Imai, K., Ito, H., Nishiwaki, T., Murayama, Y., Iwasaki, H., Oyama, T., & Kondo, T. (2005) *Science*, 308, 414–415.
- 9) Terauchi, K., Kitayama, Y., Nishiwaki, T., Miwa, K., Murayama, Y., Oyama, T., & Kondo, T. (2007) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 104, 16377–16381.
- 10) Mori, T., Williams, D.R., Byrne, M.O., Qin, X., Egli, M., McHaourab, H.S., Stewart, P.L., & Johnson, C.H. (2007) *PLoS Biol.*, 5, e93.
- 11) Nakajima, M., Ito, H., & Kondo, T. (2010) *FEBS Lett.*, 584, 898–902.
- 12) Ukai, H. & Ueda, H.R. (2010) *Annu. Rev. Physiol.*, 72, 579–603.
- 13) Hirota, T., Lewis, W.G., Liu, A.C., Lee, J.W., Schultz, P.G., & Kay, S.A. (2008) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 105, 20746–20751.
- 14) Isojima, Y., Nakajima, M., Ukai, H., Fujishima, H., Yamada, R.G., Masumoto, K.H., Kiuchi, R., Ishida, M., Ukai-Tadenuma, M., Minami, Y., Kito, R., Nakao, K., Kishimoto, W., Yoo, S. H., Shimomura, K., Takao, T., Takano, A., Kojima, T., Nagai, K., Sakaki, Y., Takahashi, J.S., & Ueda, H.R. (2009) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 106, 15744–15749.
- 15) Loose, M., Fischer-Friedrich, E., Ries, J., Kruse, K., & Schille, P. (2008) *Science*, 320, 789–792.
- 16) Osawa, M., Anderson, D.E., & Erickson, H.P. (2008) *Science*, 320, 792–794.

中嶋 正人

(理化学研究所発生再生科学総合研究センター
システムバイオロジー研究プロジェクト 研究員)

Biochemical and synthetic approaches for circadian clocks
Masato Nakajima (Laboratory for Systems Biology, Riken
Center for Developmental Biology, 2-2-3 Minatojima-
minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan)

匂いに対する先天的な恐怖反応を制御する 嗅覚神経回路の発見

はじめに

嗅覚研究において誰もが重要な一歩であったと認識しているのは、1991 年の Richard Axel と Linda Buck 両博士による嗅覚受容体遺伝子の発見であり、それからほぼ 20 年の時間が経過した。この 20 年間の研究によって、嗅覚受容体遺伝子の発現制御や、嗅覚神経回路の形成のメカニズムが徐々に明らかにされてきた。次の飛躍のためには何が必要なのかを模索する中で、私たちが 2007 年 11 月に報告した論文は、哺乳類が匂いを嗅いだ時にどのように感じるのかは遺伝的に決められていることを初めて示すものであった。この発見は、哺乳類の情動や行動の少なくとも一部は遺伝的プログラムによって規定されている可能性を示唆していた。本稿では、匂いに対する嫌悪反応や恐怖反応を先天的に制御する嗅覚神経回路の発見と、その後の嗅覚研究の展開について紹介するとともに、嗅覚研究の特徴や、嗅覚研究が脳の理解に与えるインパクトを解説したい。

1. 嗅覚と情動との関係

情動とは、食欲、性欲、母性、恐怖、嫌悪などの生存に欠かすことのできない本能を呼び起こす心の働きであり、ヒトや動物の行動を動機づける要因になる。匂いは複数の種類の情動と結び付き性質がある。例えば、空腹時にいしそうな食べ物の匂いがすると脳に食欲の情動が発生し、食べ物の匂いがする方向へ向かっていくだろうし、腐敗物の匂いがすると脳に嫌悪の情動が発生し、思わず顔を背けてしまうだろう。動物では、天敵の発する匂いがすると脳に恐怖の情動が発生し、すみ行動や逃避行動を示す。もちろん、視覚系や聴覚系によってもたらされる情報も情動と結び付いていないわけではない。例えば、蛇を見ると恐怖や嫌悪を感じて、逃げ出す人も多いので、蛇の視覚情報は恐怖や嫌悪の情動と結び付いていると考えられる。では、情動を解明するために嗅覚系に着目する理由は何だろうか？

嗅覚系に着目する理由の一つには、私たちの研究によって、特異的な嗅覚神経回路によって様々な種類の情動や行動が先天的に制御されていることが明らかになりつつあることが挙げられる。もう一つの重要な理由は、嗅覚系では

外界の情報を明確に定義できるという点が挙げられるだろう。例えば、蛇の視覚情報が恐怖に結び付くという場合の外界の情報は、蛇の形・色・つや・長さなど様々であり定義することが困難である。本物の蛇は怖い、リアルなおもちゃの蛇も怖い、ロープやホースは恐くないがときどき見間違えると怖い、ぬいぐるみの蛇は人によってはかわいい。このような例を考えると、恐怖を誘発する蛇らしさを物理化学的に定義することは容易ではないことが分かる。これに対して、天敵の分泌する匂い分子に嗅いで恐怖を感じたという場合には、外界の情報は匂い分子の組み合わせとして明確に定義できる。これらの特徴から、嗅覚系の研究を通して、特異的な匂い分子と、特異的な情動や行動との対応関係を結ぶ、神経メカニズムを解明できることが期待できる。

2. 匂い情報を伝達する嗅覚神経回路

匂い分子は鼻腔の深部の嗅上皮と呼ばれる組織に局在する嗅細胞によって感知される。嗅細胞は匂い分子のセンサーとして機能する神経細胞である。嗅細胞の先端部は繊毛と呼ばれるモップの頭のような構造をしており、嗅上皮の粘膜層に突き出している。この繊毛上で匂い分子はセンサータンパク質である嗅覚受容体と結合する¹⁾。嗅細胞は1本の神経線維である軸索を持っており、脳の嗅球と呼ばれる組織へ接続している。嗅球の表面には糸球と呼ばれる球状の神経構造体が存在しており、この糸球において嗅細胞は嗅球に存在する二次神経細胞と接続している。糸球は嗅細胞から情報を受け取ると活性化して、脳の中枢部にある嗅皮質と呼ばれる領域へ情報を伝達する。

嗅覚受容体、嗅細胞、糸球の3者の間の対応関係には基本的なルールが成立している。一つ一つの嗅細胞には1種類の嗅覚受容体のみが発現している性質がある。この性質は1嗅細胞1受容体ルールとも呼ばれる^{2,3)}。また、一つの糸球は同じ種類の嗅覚受容体を発現する嗅細胞のみと接続している。この性質は1糸球1受容体ルールとも呼ばれる^{4,5)}。従って、匂い分子が特定の嗅覚受容体に結合すると、その嗅覚受容体に対応する糸球へ情報が伝達されることになる。

1種類の匂い分子は、複数種類の嗅覚受容体に結合する性質があるので⁶⁾、それらの受容体に対応する複数の糸球を同時に活性化させる。また、糸球の位置は個体差なく決められているので、特定の匂い分子を嗅いだ際には、特定の位置に存在する糸球の組み合わせが活性化することになる。この活性化した糸球の組み合わせは「匂い地図」と呼

ばれ、脳はこの「匂い地図」の情報を読み解いて匂いに対する反応を制御していると考えられる⁷⁾(図1a)。

3. 匂い地図を読み解くメカニズム

匂い分子は単に感知できるというだけでは不十分である。脳は匂い分子の持つ意味を判断して適切な情動や行動を引き起こす必要がある。脳研究の最先端においても、ヒトや動物の脳が外界の情報に意味付けをするメカニズムの解明には殆ど手が付いていない状況なので、嗅覚研究がこの問題に解決の糸口をつけることができれば、脳研究領域全体が大きなインパクトを受けるはずである。

「匂い地図」を脳が読み解くメカニズムを解明するためには、「匂い地図」を改変したミュータントマウスの匂いに対する反応を調べればよい。そこで私たちは、Cre-loxPシステムを用いて、ジフテリア毒素A断片遺伝子を特異的に発現させることで、一部の嗅細胞のみを正確に除去するという方法を採用した。嗅上皮には背側ゾーンと腹側ゾーンと呼ばれる領域が、嗅球には背側ドメインと腹側ドメインと呼ばれる領域がそれぞれ存在する。背側ゾーンの嗅細胞は背側ドメインに、腹側ゾーンの嗅細胞は腹側ドメインにそれぞれ接続することが知られていた。しかし、これらのゾーンやドメインが何らかの機能的な意味に対応している可能性は検証されていなかった。私たちは、発生初期から成獣に至るまで嗅上皮の背側ゾーンのみの特異的に発現する *o-macs* 遺伝子のクローニングに成功した。この *o-macs* 遺伝子座に Cre 組換え酵素をノックインしたマウスを使って、背側ゾーンの嗅細胞を特異的に除去した背側ゾーン除去マウスを作製した。

嗅上皮の背側ゾーンの嗅細胞を除去すると、嗅球の背側ドメインは、腹側ゾーンの嗅細胞によって新たに接続されるという可塑的な変化は示さず、嗅細胞が接続しない「空の領域」として形成された。従って、背側除去マウスを使うことで、嗅球上の「匂い地図」から背側ドメインが除かれた条件での匂い認識能力を解析することができる。また、私たちは Cre 組換え酵素を発現させる際のプロモーターを変更することで、背側ドメインのみに糸球が形成されるクラスII除去マウスの作製にも成功した(図1b)。

4. 背側除去マウスは匂いを感知できるがその意味が分からない

背側除去マウスでは、除去されずに残された腹側ゾーンの嗅細胞を使うことで、腐敗物や天敵が発する匂い分子を、野生型マウスと同様の感度で検出することができた。

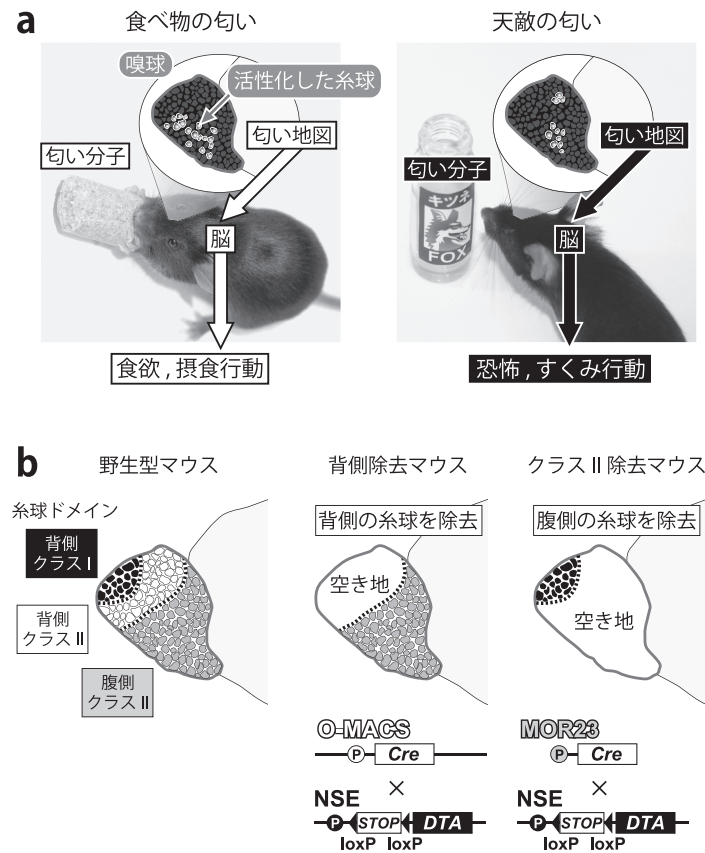


図1 「匂い地図」の改変マウス

a. 1種類の匂い分子は複数の組み合わせの嗅覚受容体と結合し、その結果、嗅球上の複数の糸球を活性化させる。特定の匂い分子を感知した際の糸球の活性化パターンは匂い地図と呼ばれる。この図では、食べ物の匂いを感知した場合と、天敵の匂いを感知した場合にそれぞれ異なる匂い地図が嗅球上に現れる様子を示している。匂い地図は糸球を素子とした電光掲示板の上の画像パターンに例えることができる。脳は、匂い地図の情報を読み解いて適切な情動や行動を引き起こしていると考えられている。

b. 野生型マウスの嗅球には背側-クラス I、背側-クラス II、腹側-クラス II の少なくとも三つの糸球ドメインが存在する。o-macs は背側ゾーン特異的に発現する遺伝子。mor23 はクラス II 型の嗅覚受容体遺伝子の一種。nse は神経細胞特異的に発現する遺伝子。dta はジフテリア毒素 A 断片遺伝子。cre は組換え酵素遺伝子で、二つの loxP 配列の間にある転写停止配列 (stop) を切り取る性質がある。2 種類のノックインマウスを掛け合わせることで、背側ゾーンの嗅細胞または、クラス II 型の嗅細胞を特異的に除去した。背側除去マウスの嗅球の背側ドメインは嗅細胞に接続せずに糸球のない空の領域として形成された。同じく、クラス II 除去マウスでは、クラス II 嗅細胞が接続する嗅球の腹側領域は空の領域として形成された。

また、背側除去マウスは、光学異性体のような類似した化学構造を持つ 2 種類の匂い分子を区別して報酬と関連付ける能力も正常であった。従って、背側除去マウスは匂い分子を検知する能力は正常であると考えられた。

続いて私たちは、背側除去マウスの匂い分子に対する先天的な嗜好性を解析することにした。匂い分子をしみ込ませた濾紙に、鼻先を近づけて匂いを嗅ぐ時間を測定することで嗜好性を解析できる。野生型マウスは、カルボン酸や

アルデヒドなどの腐敗物の匂い成分や、天敵の発する匂い分子に対しては忌避行動を示すのに対して、仲間の尿の匂いや食べ物の匂いに対しては誘因行動を示すことが分かった。背側除去マウスは、腐敗物や天敵の発する匂い分子を正常に感知できるにもかかわらず、これらの匂い分子に対する忌避行動を示さなかった。一方で、背側除去マウスであっても後天的に嫌悪学習させることで、匂い分子に対する忌避行動を示すことができた。逆に、背側ドメインの糸球のみを持つクラスII除去マウスは、腐敗物や刺激物の匂いに対する先天的な忌避行動を示した。背側除去マウスを解析することで、匂い分子を感知することと、匂い分子をどのように感じるのかということが区別できるということが初めて明らかになった。

5. 匂いに対する反応を先天的に制御する神経回路の発見

マウスが匂いをどのように感じているのかを聞くことはできないので、何らかの客観的な指標を使って心の状態を窺い知る必要がある。行動実験は有効な手段であるが、実験結果の評価には難点もある。例えば、マウスは天敵の匂いに対しては恐怖を感じるが、腐敗物の匂いに対しては嫌悪を感じても恐怖は感じないと考えられる。ところが、忌避行動を指標にした行動実験ではマウスは両者の匂いに対して共に忌避行動を示すという結果が得られるのみで、恐怖と嫌悪とを区別することができない。そこで、恐怖や嫌悪などの情動を客観的に定量評価する指標の開発が必要になる。

マウスにとっての天敵であるキツネから放出される匂い分子であるトリメチルチアゾリン (TMT) を嗅がせると脳内のストレス中枢が活性化されることが知られていた。そこで、私たちは、野生型マウスと背側除去マウスに対してTMTを嗅がせた際のストレス中枢の活性化や、血液中のストレスホルモンの分泌量を比較解析した。ストレス中枢の一つである分界条床核の活性化は、神経活動マーカーであるZif268の発現を指標に解析した。TMTを嗅がせた際に、分界条床核の側方領域は、野生型マウスと背側除去マウスの双方で活性化されたが、同じく分界条床核の中央領域は野生型マウスでのみ活性化された。腐敗物の匂いである2メチル酪酸を嗅がせた際には、野生型マウスと背側除去マウスともに、分界条床核の側方領域のみが活性化された。続いて、野生型マウスと背側除去マウスに、TMTまたは、2メチル酪酸を嗅がせた際の、ストレスホルモンであるACTHの血中濃度を計測した。野生型マウスの血

中のACTH濃度は、TMTを嗅がせた際には10倍増加したのに対して、2メチル酪酸を嗅がせた際には2~3倍程度にしか増加しなかった。背側除去マウスでは、どちらの匂いを嗅がせた際もACTHの血中濃度は上昇しなかった。以上の結果から、分界条床核の中央領域の活性化や、血中のACTHの濃度を測定することで、腐敗物に対する嫌悪反応と、天敵臭に対する恐怖反応とを区別できることが明らかになった。

6. 情動や行動を制御する嗅覚神経回路の研究の現状

ここまでで紹介してきた一連の実験結果から、背側の嗅細胞から始まる神経回路によって匂いに対する忌避行動が先天的に制御されていることが初めて明らかになった。これに対して、腹側の嗅細胞から始まる神経回路は、匂いの後天的な学習に重要な役割を果たしている可能性が考えられる⁸⁾(図2)。ここで紹介した発見は、嗅覚研究の領域のみではなく、哺乳類の情動や行動を研究する領域全般にも示唆を与えると思われる。例えば、鼻腔内の背側ゾーンと腹側ゾーンの嗅細胞が異なる意味を持つ情報を脳に伝達しているという発見は、末梢の感覚器は外界の情報の感知をするだけで、情報の意味や価値の判断に対応する神経回路は中枢に存在するのではないかと漠然と信じられてきた常識に再考を促すものであろう。

最近の私たちの研究によって、背側除去マウスは匂いに対する忌避性の行動ばかりではなく、誘引性の行動にも異常が見られることが判明している。また、イメージング実験の結果からも、嗅球の背側ドメインは腐敗臭や天敵臭に加え、性行動や攻撃行動などの社会コミュニケーション行動に関わる匂い分子によっても活性化されることが明らかになっている⁹⁾。今後は、忌避性と誘引性の情動や行動を制御する嗅覚神経回路を比較解析することで、情動の多様性を制御する神経メカニズムの解明が進むものと期待できる。

匂いに対する恐怖に関する研究にも残された課題は多い。本稿でも取り上げた、天敵臭であるTMTは1970年にE. Vernet-Mauryによって、キツネの糞に含まれる70種類の匂い成分の中から最も強い忌避効果を誘発する匂い分子として同定された。ところが、TMTによって誘発されるすくみ行動の頻度は、電気ショックなどによる痛みとの関連学習によって誘発されたすくみ行動に比較すると明らかに弱いことから、TMTは恐怖のシグナルではなくて単に嫌な匂いではないかという議論がなされてきた¹⁰⁾。TMT単独では弱い恐怖しか誘発できないが、その他の成分と組

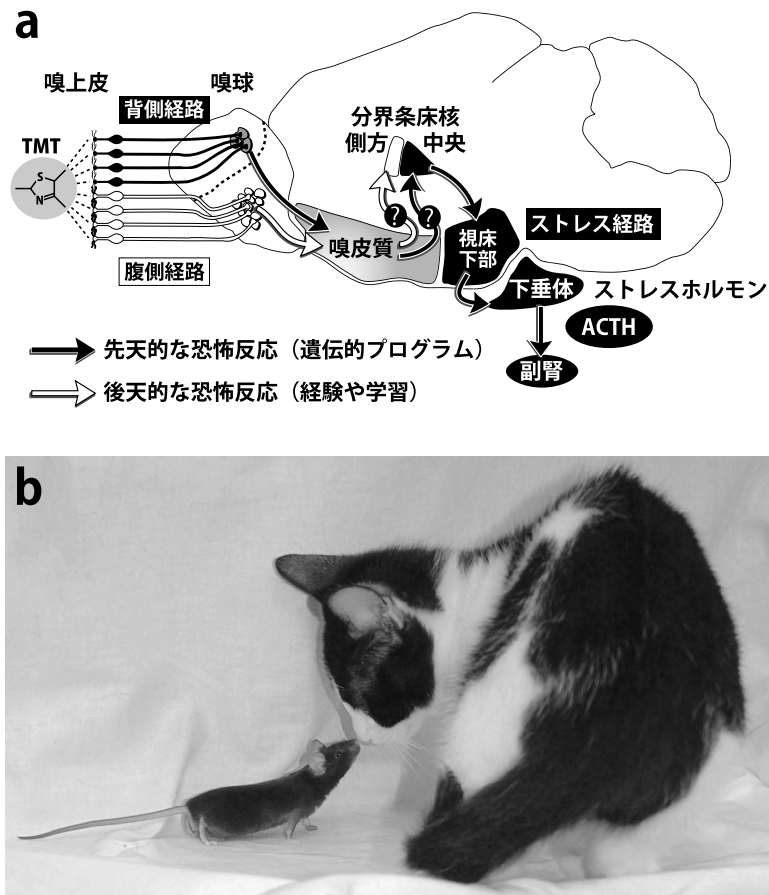


図2 天敵臭への恐怖を制御する神経メカニズム

a. 天敵の分泌物に含まれる匂いであるTMTは背側と腹側の双方のゾーンに発現する嗅覚受容体を同時に活性化させる。背側ゾーンの嗅細胞から始まる神経経路は、嗅皮質を経由して、分界条床核の中央領域の神経細胞を活性化させる。その結果、脳内のストレス経路（視床下部-下垂体-副腎経路）が活性化される。この神経経路が天敵の匂いに対する先天的な忌避や恐怖行動を引き起こしていると考えられる。これに対して、腹側ゾーンの嗅細胞から始まる神経経路は、匂いと報酬や痛みとの関連学習などによって後天的に獲得した行動を引き起こしていると考えられる。

b. 背側除去マウスは、天敵の匂いを感じても危険であると判断できないため、無防備に猫に近づいてしまった。撮影に使用したのはおとなしい子猫であったので無事であったが、本来であればとても危険な状況である。

み合わせることでより強い恐怖が誘発できるという説や、TMT以外の未発見の単一の匂い分子を用いることで強い恐怖を誘発できるという説も考えられるだろう。TMTよりも強力な恐怖反応を誘発する方法を発見できれば、恐怖を制御する神経メカニズムの研究が大きく進むことも期待できる。

特定の匂い分子を嗅がせた後に痛みなどの嫌悪刺激を与えることで、その匂いに対する忌避行動を後天的に学習することができる。現時点では、匂いに対する後天的な恐怖

反応を制御する神経メカニズムは殆ど解明されておらず、今後の研究課題である。匂いに対する後天的と先天的な恐怖反応を制御する神経回路を比較解析することで、脳が後天的に記憶を獲得するメカニズムを解明する新たな切り口が見つかる可能性が期待できる。

- 1) Buck, L. & Axel, R. (1991) *Cell*, 65, 175-187.
- 2) Serizawa, S., Miyamichi, K., Nakatani, H., Suzuki, M., Saito, M., Yoshihara, Y., & Sakano, H. (2003) *Science*, 302, 2088-

- 2094.
- 3) Serizawa, S., Miyamichi, K., & Sakano, H. (2004) *Trends Genet.*, 20, 648-653.
 - 4) Mombaerts, P., Wang, F., Dulac, C., Chao, S.K., Nemes, A., Mendelsohn, M., Edmondson, J., & Axel, R. (1996) *Cell*, 87, 675-686.
 - 5) Imai, T. & Sakano, H. (2007) *Curr. Opin. Neurobiol.*, 17, 507-515.
 - 6) Malnic, B., Hirono, J., Sato, T., & Buck, L.B. (1999) *Cell*, 96, 713-723.
 - 7) Mori, K., Takahashi, Y.K., Igarashi, K.M., & Yamaguchi, M. (2006) *Physiol. Rev.*, 86, 409-433.
 - 8) Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Matsumoto, H., Oka, Y., Imai, T., Ikawa, M., Okabe, M., Ikeda, T., Itoharu, S., Kikusui, T., Mori, K., & Sakano, H. (2007) *Nature*, 450, 503-508.
 - 9) Matsumoto, H., Kobayakawa, K., Kobayakawa, R., Tashiro, T., Mori, K., Sakano, H., & Mori, K. (2010) *J. Neurophysiol.*, 103, 3490-3500.
 - 10) Fendt, M. & Endres, T. (2008) *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 32, 1259-1266.

小早川 高, 小早川 令子
(大阪バイオサイエンス研究所)

Identification of the neuronal circuits to control odor-evoked innate fear behaviors

Ko Kobayakawa and Reiko Kobayakawa (Osaka Bioscience Institute, 6-2-4 Furue-dai, Suita-si, Osaka 565-0874, Japan)

腫瘍進展を抑える内在性低酸素応答抑制因子 HIF-3 α

1. はじめに

がん細胞が異常増殖すると、血管新生が増殖に見合わず、腫瘍組織内部には酸素が届きにくくなり、低酸素領域が生じる。また、血管新生が起こった際もその血管網は無秩序で、脆弱であり、腫瘍内部の細胞は低酸素となりやすい。がん細胞はこの低酸素という劣悪な環境下で生存しさらに成育するために、様々な遺伝子発現のスイッチをオンとし、低酸素状態からの脱出あるいは低酸素状態への適応を試みようとする。ホスホグリセリン酸キナーゼ1 (PGK1) などの解糖系酵素やグルコースの取り込みを担うグルコーストランスポーター (GLUT) の発現誘導により、酸化的リン酸化による ATP 産生に代わり、解糖によるエネルギー産生を上昇させたり、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) を発現し血管新生を促したりするのである。さらに、低酸素に曝されたがん細胞内では、死から逃れるた

めに、アポトーシスからの回避や遺伝子変異を誘導する遺伝子の発現もうながされることが知られている¹⁾。

がん細胞内で低酸素に応答しこれらの遺伝子を発現誘導する転写因子が、低酸素応答性転写因子 HIF (hypoxia-inducible factor) である。本レビューでは、がんの増殖・進展と HIF との関連について紹介した後、私たちが内在性 HIF 抑制因子として機能することを見出した HIF のアイソフォームの一つ、HIF-3 α の性状および機能について概説したい。

2. がんの増殖・進展と HIF の活性化

HIF は、いずれも bHLH (basic helix-loop-helix)-PAS (Per-ARNT-Sim) ファミリーに属する α および β サブユニットからなるヘテロ二量体である。この二つのサブユニットのうち、 β サブユニット (HIF-1 β) はダイオキシシ受容体 (AhR) とヘテロ二量体を形成する AhR nuclear translocator (ARNT) と同一分子であり、一方、 α サブユニットとしてはこれまで HIF-1 α と HIF-2 α の二つのアイソフォームが知られている (後述するように、HIF-3 α は HIF-1 α と HIF-2 α とはかなり性質が異なる)。ARNT は酸素濃度によらず構成的に核内に存在するが、正常細胞では α サブユニットは通常酸素濃度下、プロテアソーム依存的に分解されほとんど細胞内に存在しない。酸素濃度の低下に伴い α サブユニットの分解が抑制され核内に移行し、ARNT とヘテロ二量体を形成した後、標的遺伝子の低酸素応答配列 (HRE) 5'-RCGTG-3' に結合し、HIF は転写因子として機能する。通常酸素濃度下では、 α サブユニットの oxygen-dependent degradation domain (ODD) に含まれる 2 個のプロリン残基が PHD (prolyl hydroxylase domain) と呼ばれるプロリン水酸化酵素により水酸化されており、この水酸化プロリンを von Hippel-Lindau (VHL) ががん抑制遺伝子産物の E3 ユビキチンリガーゼが認識することで、 α サブユニットは速やかにユビキチン化され、プロテアソームによって分解される。また、C 末端近傍の転写活性化ドメイン (CAD: C-terminal transactivation domain) にあるアスパラギン残基が FIH-1 (factor inhibiting HIF-1) と呼ばれる酵素により水酸化され、核内における転写共役因子 CBP/p300 との複合体形成が抑えられることで転写活性が抑制されている。低酸素下ではこの二つの制御がいずれも解除されることで、HIF はその転写活性を示すことが可能となるのである (図 1 には、HIF の活性化機構の概略を示す)。

低酸素に曝されたがん細胞では、この HIF- α サブユニットの安定化が持続しており、標的配列 HRE をもつ