



2017年8月29日

報道関係各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所
国立研究開発法人 日本医療研究開発機構

100 年来の謎・がんの代謝を解明 ～慶大先端生命研などの研究グループ、大腸がんの代謝が変化する仕組みを解明～

慶應義塾大学先端生命科学研究所（以下慶大先端生命研、山形県鶴岡市）の曾我朋義教授、佐藤清敏特任助教、香川大学医学部消化器外科鈴木康之教授、国立がん研究センター谷内田真一ユニット長、愛知県がんセンター研究所青木正博部長らの研究グループは、100 年来のがんの謎であった、がんの代謝が変化する仕組みを解明した。

この研究は、日本医療研究開発機構（以下 AMED）の革新的先端研究開発支援事業 AMED-CREST「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出（清水孝雄 研究開発総括）」および山形県と鶴岡市の支援によるものであり、この研究成果は 2017 年 8 月 29 日、米国科学アカデミー紀要（Proceeding of National Academy of Sciences of the United States of America）電子版に掲載された。

がん細胞は、正常細胞と異なる代謝を使って生存に必要なエネルギーを産生していることが知られている。この現象は、1920 年代にドイツの生理学者 Otto Warburg（オットー ワールブルグ）によって発見され、ワールブルグは、この成果によって 1931 年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

この発見が起点となり、がんの代謝研究が盛んに行われたが、代謝と発がんの関係は解明されず、その後の数十年間はがんの代謝研究は下火になっていた。

21 世紀に入り、ワールブルグが発見した代謝以外にも、がんの特異的な代謝が幾つか見つかり、がん細胞はこれらの代謝を使って増殖に必要な生体分子をつくり出していることが判明した。

現在、がんが示す代謝を阻害してがん細胞を死滅させようとする抗がん剤の開発が世界中で精力的に行われている。しかし、がん細胞がどのようなメカニズムで代謝を変化させるかについては、よくわかっていなかった。

研究グループは、大腸がん患者 275 名から採取された正常組織とがん組織に存在する生体分子をメタボローム解析技術などの最先端の分析技術で手当たり次第に測定した。

その結果、(1) 大腸がんの代謝は良性腫瘍の段階から変化し、がんのステージによらないこと、(2) がん遺伝子産物である MYC タンパク質が 215 の代謝反応を介して大腸がんの代謝を変化させていること、を臨床検体で初めて証明した。さらに (3) MYC および MYC が制御している代謝酵素の抑制が大腸がん細胞の増殖を抑えることを示し、(4) MYC が制御しているピリミジン代謝経路が有望な大腸がんの治療法の標的になることを示した。

この研究は、AMED の革新的先端研究開発支援事業（AMED-CREST）「疾患における代謝産物の解析および代謝制御に基づく革新的医療基盤技術の創出（清水孝雄 研究開発総括）」研究開発領域における研究開発課題「代謝産物解析拠点の創成とがんの代謝に立脚した医療基盤技術開発」（研究開発代表者：曾我 朋義）※、および山形県と鶴岡市の支援によるものであり、この研究成果は 2017 年 8 月 29 日、米国科学アカデミー紀要（Proceeding of National Academy of Sciences of the United States of America）電子版に掲載された

(<http://www.pnas.org/content/early/2017/08/24/1710366114.full>)。(※ 平成 27 年 4 月の日本医療研究開発機構の発足に伴い、国立研究開発法人科学技術振興機構 (JST) より移管された。)

研究内容の詳細

研究グループは、香川大学病院消化器外科 (鈴木康之教授) で合計 275 人の大腸がん患者からがん組織と正常組織を採取した。その後、それぞれの組織に存在する数百の代謝物を、慶大先端生命研の曾我教授らが開発したキャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) によるメタボローム解析(図 1)を用いて網羅的に測定した。その結果、予想に反してほとんどの代謝物の濃度が良性腫瘍 (アデノーマ) の段階に変化し、ステージが進行しても濃度は変化しないことが判明した (図 2)。

次に、DNA マイクロアレイを用いて、3 万 2 千の遺伝子発現解析を行ったところ、代謝に関与する遺伝子も、良性腫瘍 (アデノーマ) の段階に発現が変動し、ステージが進行しても遺伝子発現に変化はないことが判明した (図 3)。

同様に大腸に良性腫瘍を形成する Apc 変異マウス (愛知県がんセンター研究所青木正博部長より提供) の組織を解析したところ、臨床検体 (ヒト大腸がん患者の組織) と同様に代謝物も遺伝子の変化も良性腫瘍で起きていた。

大腸がんは、がん遺伝子、がん抑制遺伝子である APC、KRAS、TP53 に変異が入ることにより発症することが知られている (図 4)。そこで、大腸がんの組織のがん遺伝子、がん抑制遺伝子の変異の有無を次世代シーケンサにより解析した。その結果、APC、KRAS、TP53 など幾つかのがん遺伝子、がん抑制遺伝子の変異が見つかった。次にこれらの変異が代謝物の濃度に影響を与えるか検証したところ、これらの変異は、代謝物の濃度の変動には影響を与えないことが判明した (図 5)。

そこで何が大腸がん組織の代謝を制御しているかを解明するため、臨床検体および Apc 変異マウスの遺伝子発現の結果を精査したところ、がん遺伝子である MYC が臨床検体の大腸がん組織で 7 倍 (図 6)、Apc 変異マウスの良性腫瘍で 3 倍、正常組織に比べて高発現していることが判明した。

続いて、大腸がん細胞を用いた実験によって、MYC 遺伝子が、160 種類の代謝関連酵素遺伝子の発現を介して 215 の代謝反応を制御していることが判明した (図 7)。MYC 遺伝子の発現を抑制すると、160 種類の代謝関連酵素遺伝子の発現変動がリセットされるとともに (図 8)、大腸がん細胞の増殖も著しく抑制された (図 9)。さらに MYC によって制御されている代謝酵素の遺伝子発現を抑制しても大腸がん細胞の増殖が抑制された (図 9)。

これらの実験結果から、大腸がんの代謝は MYC によって制御されており、MYC は良性腫瘍の段階で発現し、それによって代謝が劇的に変動していることが判明した。この代謝の変動つまり栄養源の供給が、細胞ががん化し増殖するためには不可欠であると思われる。したがって、MYC および MYC の標的の代謝酵素遺伝子の発現を抑制すると、代謝の変動 (栄養源の供給) が抑制されるため、がんの増殖が著しく低下することが示唆された。

本研究は、100 年来のがんの謎であったがんの代謝を制御する因子を、臨床検体を用いた実験によって初めて明らかにするとともに、MYC および MYC の標的の CAD などのピリミジン代謝酵素遺伝子が大腸がんの治療標的であることを示したものである。この研究成果は、今後の大腸がんの予防法や治療法の開発に有用な情報となるはずである。

曾我朋義教授は、「AMED-CREST」での多くの研究機関との共同研究によって、がんの謎であったがんが代謝をシフトするメカニズムを、臨床検体を用いてはじめて解き明かすこと

ができた。この成果によって大腸がんの予防法や治療法の開発が進展すればうれしい。」と話している。

国立国際医療研究センターの清水孝雄 AMED-CREST 研究開発総括は、「がん組織で代謝が変わるという研究は多いが、多数の大腸がん患者検体を用いてがん部と非がん部における数百の代謝物を系統的に調べた研究は少ない。代謝パターンの解析から MYC に至った研究経緯も本領域の目指す目標の成功例の一つと言えよう。腫瘍形成の初期から代謝変化が起きており、診断及び治療への応用の期待は高い」と語った。

図の説明

CE-MS 測定装置



測定原理

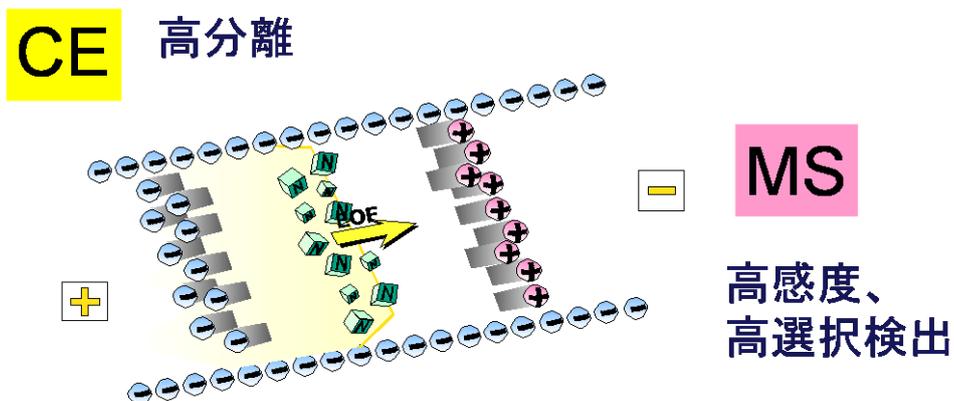


図 1 キャピラリー電気泳動-質量分析計(CE-MS)によるメタボローム測定法

CE-MS 装置の概観を図 1 上、CE-MS 法の測定原理を図 1 下に示した。CE-MS 法は、ほとんどの代謝物がイオン性であることを利用する。細長い中空の毛細管(キャピラリー)に代謝物を注入後、両端に数万ボルトの電圧を印加すると、陽イオン性代謝物はすべて陰極に、陰イオン性代謝物はすべて陽極に移動する。それぞれの極に質量分析計を接続することによって、陽、陰すべての代謝物を測定。陽イオン用と陰イオン用の 2 台の CE-MS 装置を用いることで数千種類の代謝物の測定が可能になった。

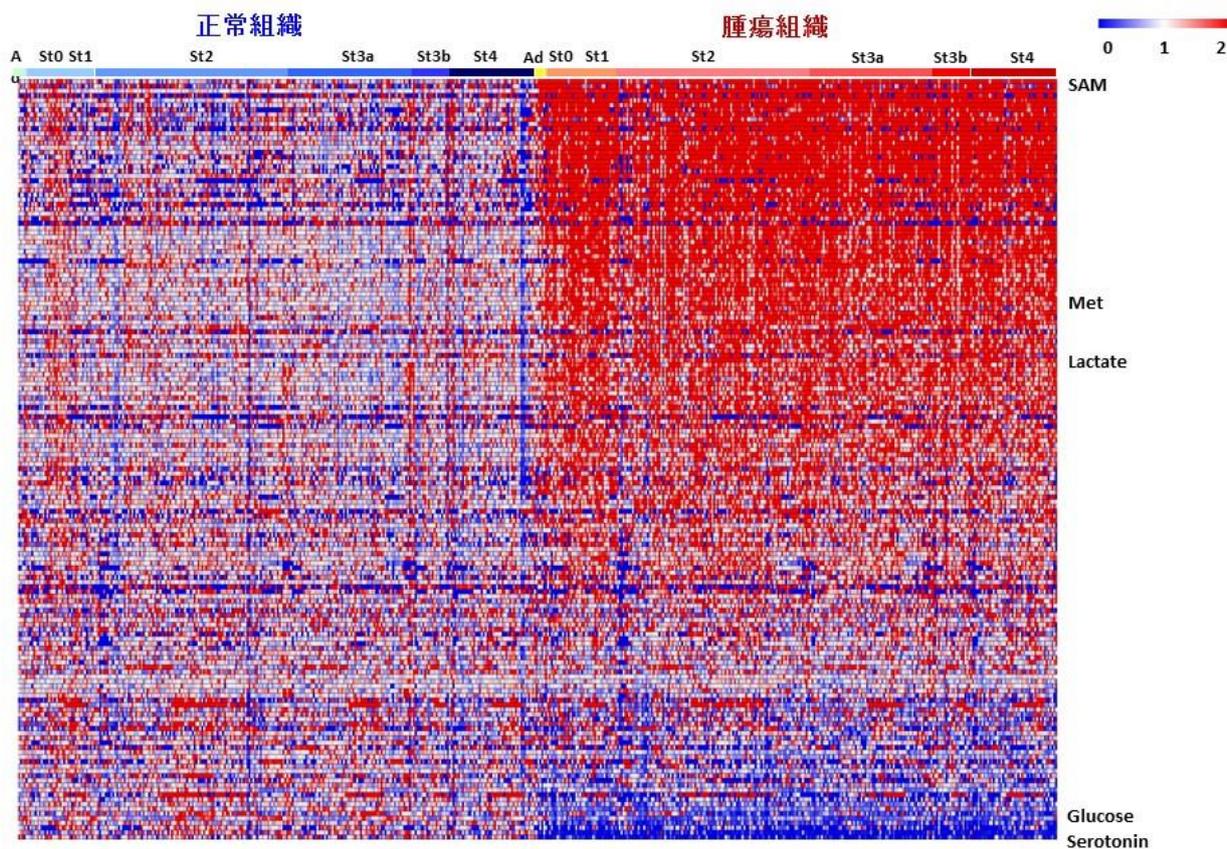


図 2 大腸がん患者(275 例)の正常および腫瘍組織の代謝物の濃度

正常組織および腫瘍組織を良性腫瘍(アデノーマ, Ad)からステージ(St)順に並べた。正常組織に比べて腫瘍組織では多くの代謝物が良性腫瘍(アデノーマ, Ad)で変化した。ステージ(St)が進行しても濃度は変化しなかった。正常組織に比べて腫瘍組織で最も増加した代謝物は SAM であり、Serotonin が最も減少した代謝物であった。正常組織に比べて濃度が高い代謝物は赤、低い代謝物は青で示した。

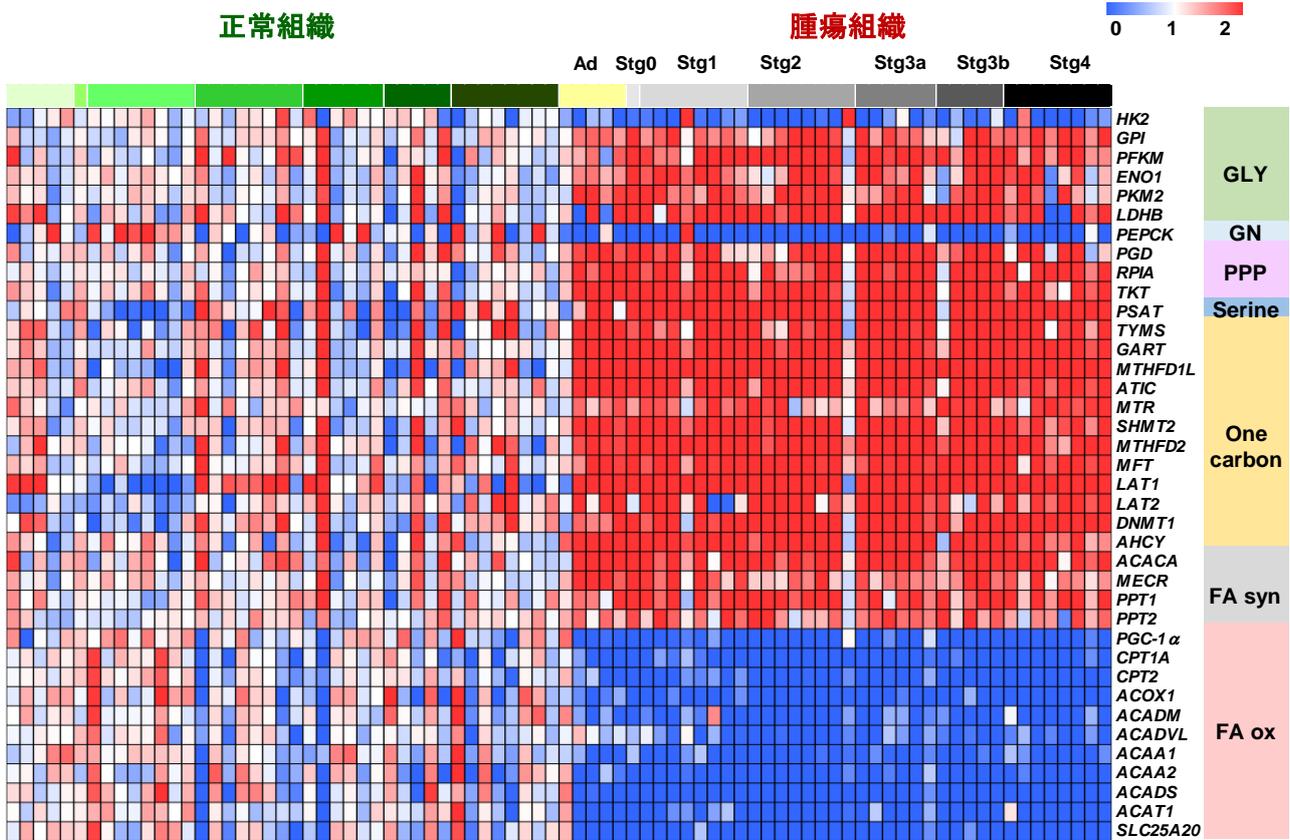


図3 大腸がん患者の正常および腫瘍組織の代謝関連遺伝子の発現

多くの代謝関連遺伝子も正常組織に比べて腫瘍組織では、良性腫瘍(アデノーマ, Ad)で変化し、ステージ(St)が進行しても変化しなかった。正常組織に比べて発現量が高い遺伝子は赤、低い遺伝子は青で示した。

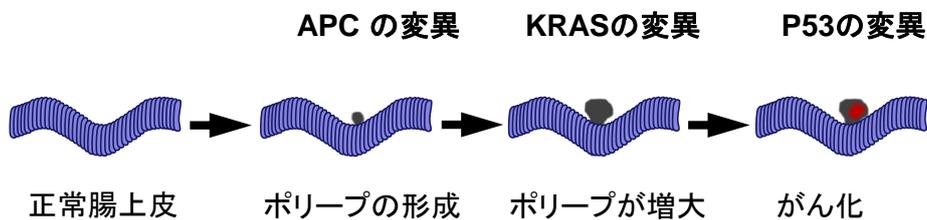


図4 大腸がんの発がん

腸上皮に APC 遺伝子に変異が起きるとポリープができ、KRAS に変異が起きるとポリープが増大し、次に P53 に変異が起きるとがん化することが知られている。

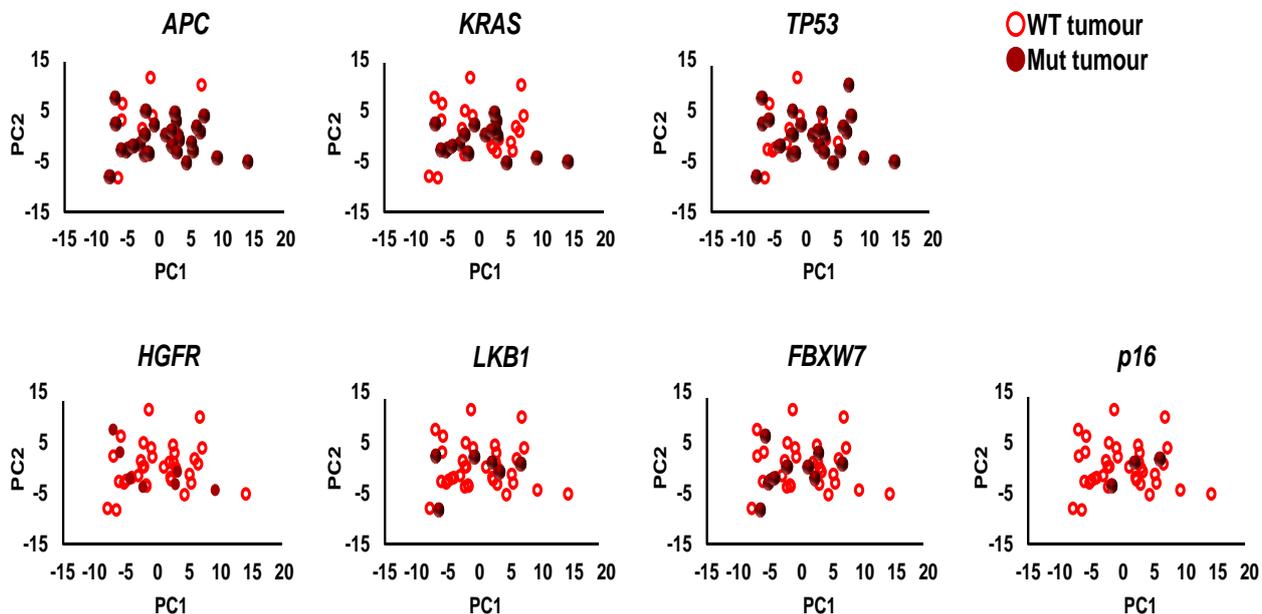


図5 大腸がん組織で見られる遺伝子変異が代謝に与える影響

大腸がん組織で見られる遺伝子変異が代謝に影響を与えるか主成分分析を行った。白抜きの点に変異がないがん組織、赤色の点に変異のあるがん組織を示した。各遺伝子とも白抜きと赤の点を区別できなかった。このことは、これらの遺伝子の変異では、代謝が変化しないことを示す。

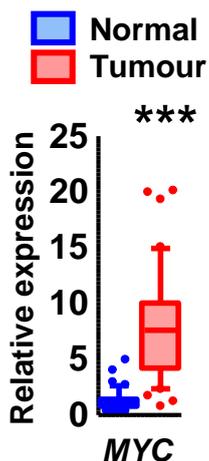


図6 大腸の正常組織とがん組織の MYC の発現

大腸の正常組織に対してがん組織では MYC 遺伝子が平均で 7 倍高く発現していた。

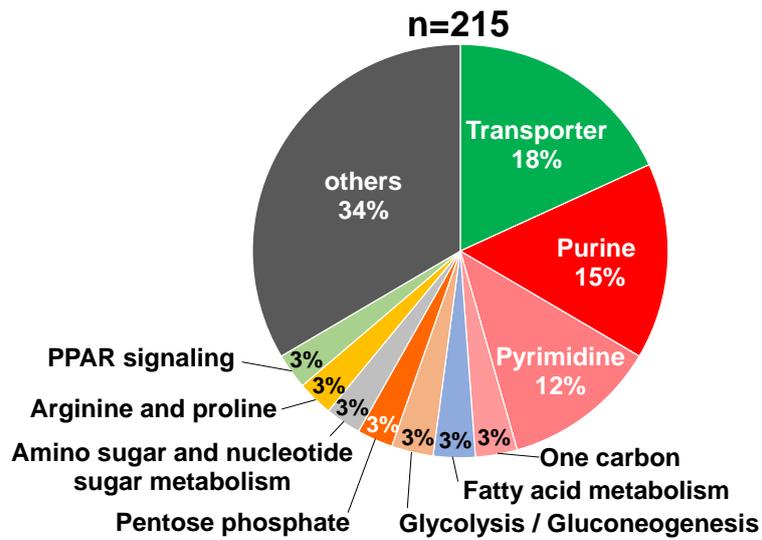


図7 MYCによる大腸がんの代謝制御

大腸がんでは、MYCが160種類の代謝関連遺伝子を介して215の代謝反応を制御する。

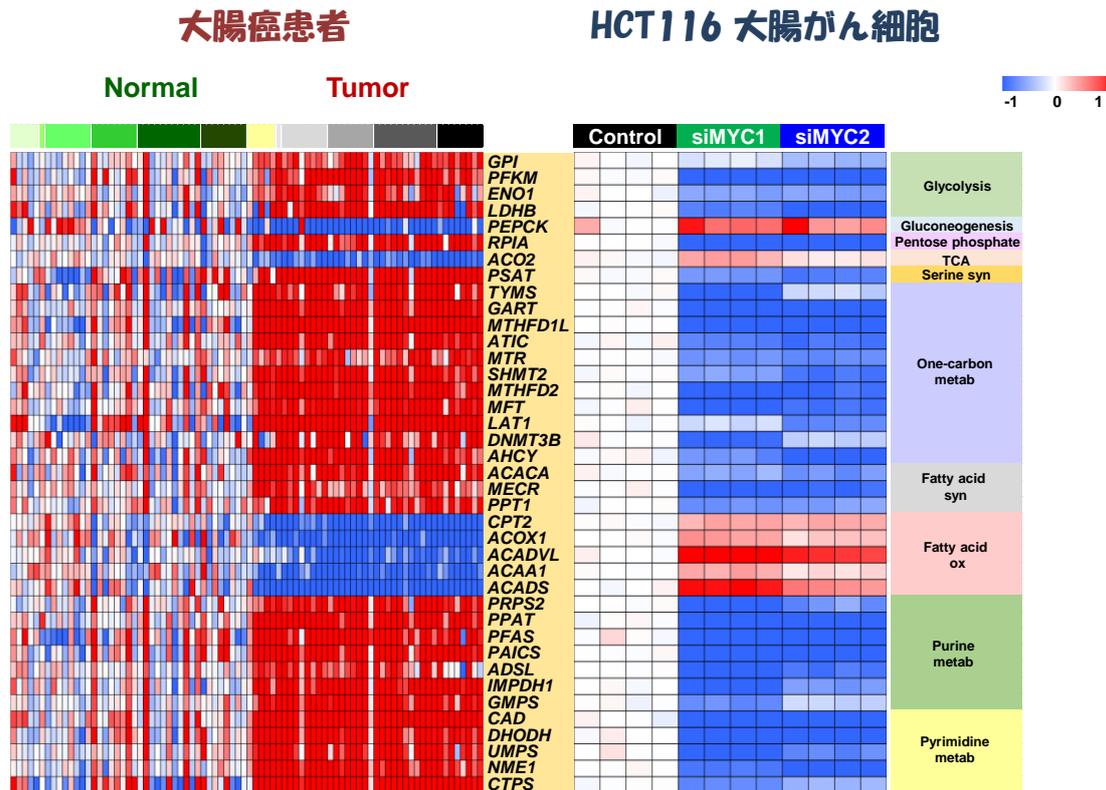


図8 MYCの発現を抑制すると大腸がん細胞の遺伝子発現がリセットされる

大腸がん患者のがん組織での遺伝子(左)は、大腸がん細胞(HCT116)を用いて、MYCの発現を抑制すると、高発現の遺伝子(赤)は低発現(青)に、低発現の遺伝子(青)は高発現(赤)に遺伝子発現が反対になった。このことは、これらの遺伝子は、MYCによって制御されていることを示す。

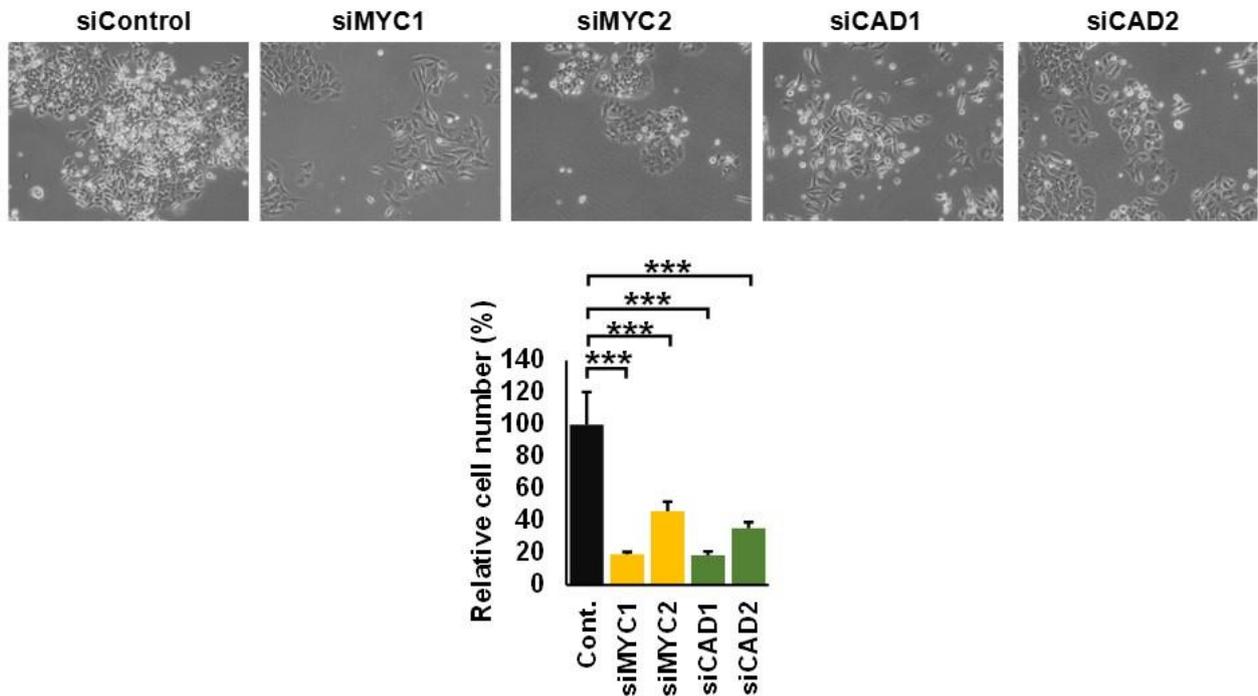


図 9 MYC および MYC パスウェイの遺伝子抑制による大腸がん細胞の増殖試験
 大腸がん細胞(左)に対して、MYC 遺伝子を抑制(左から 2 番目と 3 番目)、あるいは MYC の標的であるピリミジン代謝経路の CAD 遺伝子(左から 4 番目と 5 番目)を抑制すると大腸がん細胞の増殖が抑制された。

本発表資料のお問い合わせ先

<研究に関すること>

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当

TEL 0235-29-0802 FAX 0235-29-0809

Email office@ttck.keio.ac.jp

<http://www.iab.keio.ac.jp/>

<AMED に関すること>

国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED) 基盤研究事業部 研究企画課

TEL: 03-6870-2224 FAX: 03-6870-2243

E-mail: kenkyuk-ask@amed.go.jp