

2023年7月19日

報道関係者各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所

ブドウ糖によく似た糖の一種であるマンノース 抗がん剤の治療効果を高める新たなメカニズムを発見

大阪国際がんセンター研究所の原田陽一郎 主任研究員（兼チームリーダー、糖鎖オンコロジー部）と慶應義塾大学先端生命科学研究所の平山明由 准教授、村井純子 特任准教授らの国際共同研究グループは、糖の一種であるマンノース^{*1}が抗がん剤の治療効果を高める新たなメカニズムを発見しました。この研究成果は、抗がん剤治療の副作用の低減に道を開くもので、2023年7月18日に国際学術誌「eLife^{*2}」に掲載されました。

概要

シスプラチン^{*3}は、肺がんや消化管がんなど、がんの治療に広く使われている抗がん剤の一種で、遺伝情報のもとになるDNA^{*4}の複製^{*5}を妨害し、がん細胞の増殖を抑えます。シスプラチンは高い治療効果を示しますが、尿から薬をうまく排出できない患者さんは治療を受けられませんか、治療を受けられる患者さんでも薬の総投与量が増えてくると回復が困難な腎毒性や神経毒性などの副作用が出て長期的な治療が難しくなります。シスプラチンの治療効果をさらに高めて投与量を減らすことができれば抗がん剤治療を受けられる患者さんが増え、副作用も抑えられて長期的な治療が可能になると期待されます。しかし、シスプラチンの治療効果を高める薬剤はまだ開発されていません。

研究グループは今回、ブドウ糖によく似たマンノースがシスプラチンの治療効果を高める作用を持つことに着目しました。がん細胞は、シスプラチンによってDNA複製が妨害されてもそれを克服する生き残り戦略を備えています。ところが、マンノースを多量に投与されたがん細胞はこの戦略に必要な物質（デオキシリボヌクレオシド三リン酸（dNTP）^{*6}）を十分に作れなくなり、シスプラチンの作用に耐えられず、死滅しやすくなることを発見しました。

今回の研究成果により、マンノースはがん細胞にdNTPを作らせないようにしてシスプラチンの治療効果を高めていることが分かりました。このようなマンノースの“兵糧攻め”効果を得るには多量のマンノースを投与する必要があります。マンノースは私たちの血液中にもありますが、とても少なく、増やしすぎると人体に害を及ぼす場合があるため、がん治療への応用には至っていません。今後、研究グループは少量でもシスプラチンの治療効果を高めることができる薬剤の開発を目指し、マンノースががん細胞にdNTPを作らせない詳しいメカニズムを明らかにしていきます。

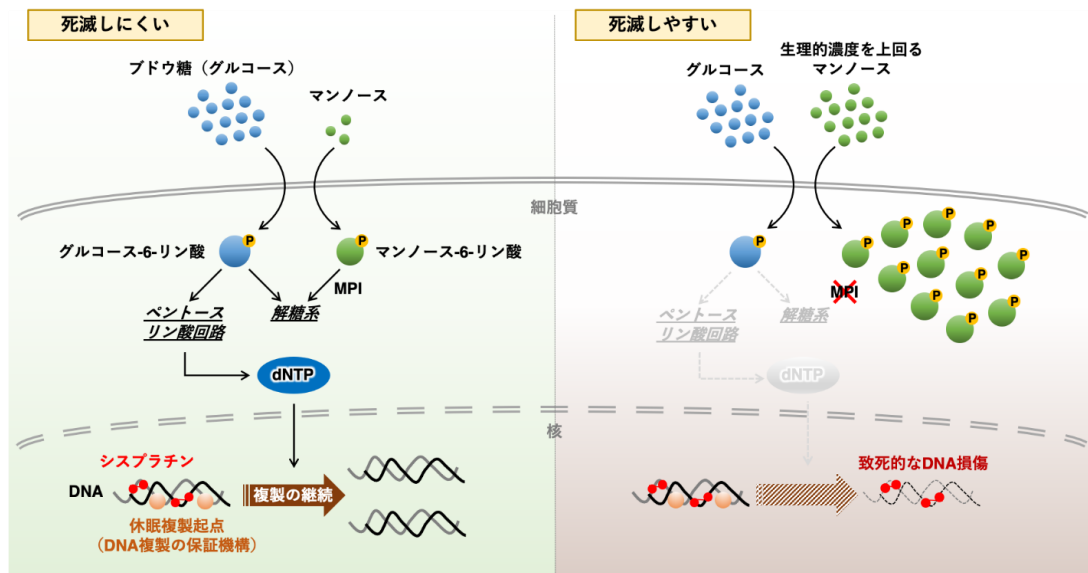
1. 研究の背景

シスプラチンはDNAと共有結合を形成し、DNA複製を阻害することで細胞増殖を抑制します。この性質から、シスプラチンは増殖が盛んながん細胞に有効であると考えられます。一方で、マンノースはがん細胞の増殖を抑制するにも関わらず、シスプラチンの効果を高めるというユニークな抗がん作用を持つことが知られていました。研究グループは、マンノースの抗がん作用に関わるメカニズムを解明することで、これまでにない抗がん剤治療法を開発できると考えました。

2. 研究の内容

マンノースは細胞に取り込まれるとリン酸化されてマンノース-6-リン酸になり、さらにマンノースリ

ン酸イソメラーゼ (Mannose Phosphate Isomerase, MPI) の酵素反応によってフルクトース-6-リン酸に変換されたのち、解糖系で代謝されます (図の左)。マンノースがその抗がん作用を発揮するためには、がん細胞の MPI を欠損させたうえで、生理的濃度を遥かに上回るマンノース (高マンノース) を投与する必要があることが分かりました (図の右)。



(左) がん細胞に取り込まれたブドウ糖 (グルコース) はリン酸化されてグルコース-6-リン酸になり、解糖系やペントースリン酸回路で代謝され、がん細胞の増殖に必要な材料 (dNTP など) に代謝されます。マンノースもグルコースと同様にリン酸化されたのち、マンノースリン酸イソメラーゼ (MPI) の酵素反応によって解糖系に送られて代謝されます。シスプラチンは DNA と共有結合を形成して DNA 複製を阻害しますが、DNA 複製の保証機構である休眠複製起点が活性化して複製を継続させるため、がん細胞は死滅しにくい状態です。

(右) 生理的濃度を上回るマンノースを投与された MPI 欠損がん細胞では、マンノース-6-リン酸が異常に蓄積し、未知の機構によってグルコースの代謝経路が抑制され、dNTP を十分に合成できなくなります。このため、休眠複製起点があるにも関わらず、シスプラチンによる DNA 複製の阻害を回避できずに致命的な DNA 損傷が起こり、がん細胞が死滅しやすくなります。

1.MPI を欠損するがん細胞 (MPI 欠損がん細胞) に高マンノースを投与すると DNA 複製の保証機構が破綻する

細胞が増殖する際、DNA 上にあらかじめ準備された無数の複製起点から DNA が複製されます。ヒトの細胞では、DNA 複製に使用される複製起点の数は準備された総数 (数万から数十万個) の 10%程度であり、残りの 90%は平常時には休眠状態を維持しています。この“休眠”複製起点はシスプラチンなどの障害によって DNA 複製が止まった時に活性化し、そこから DNA 複製を継続させる保証機構として働きます。しかし、MPI 欠損がん細胞に高マンノースを投与すると休眠複製起点が機能せず、シスプラチンの作用によって致命的な DNA 損傷が起こることを発見しました。

2.MPI 欠損がん細胞に高マンノースを投与するとデオキシリボヌクレオシド三リン酸 (dNTP) の生合成が抑制される

休眠複製起点が機能しない原因として、複製起点の形成や活性化の異常が考えられます。ところが、MPI 欠損がん細胞に高マンノースを投与しても複製起点の形成と活性化には影響がなかったため、休眠複製起点が機能しないのには何か別の原因があると考えました。研究グループはこの原因を突き止めるために、マンノースの抗がん作用を得るには MPI を欠損させる必要があること、そして多量のマンノース

スを投与する必要があることに着目しました。これまでに、MPI をほとんど発現していないミツバチにとってマンノースの摂取が致死的事実であることが知られていました。致死の原因は、MPI がいないためにマンノース-6-リン酸を解糖系で代謝できず、結果、異常に蓄積したマンノース-6-リン酸がブドウ糖代謝（解糖系やペントースリン酸回路）を抑制するためであると考えられてきました。代謝産物を詳しく調べてみると、MPI 欠損がん細胞に高マンノースを投与すると確かにブドウ糖代謝が抑制されており、さらにブドウ糖から DNA 複製の材料であるデオキシアデノシン三リン酸、チミジン三リン酸、デオキシシチジン三リン酸および dNTP が十分に合成されていないことを突き止めました。

3.dNTP の合成不全は DNA 複製の保証機構を破綻させ、シスプラチンの効果を高めるのに十分である

dNTP は DNA 複製に必須です。このため、シスプラチンの作用によって休眠複製起点が活性化しても、dNTP が足りなければ DNA 複製を継続できないと予想されます。この予想通り、ヒドロキシ尿素を用いて dNTP の生合成を阻害するだけで休眠複製起点の機能が抑えられ、シスプラチンの治療効果が高まることを証明しました。

今回の研究から、マンノースは dNTP の合成不全を引き起こして DNA 複製の保証機構を破綻させ、シスプラチンの治療効果を高めることを見いだしました。dNTP が不足するとがん細胞の増殖も低下します。マンノースのユニークな抗がん作用の本質が解明されました。

3. 今後の展望

このようなマンノースの効果を得るにはがん細胞の MPI を人為的に欠損させる必要がありますが、MPI は人の健康になくってはならない酵素です。また、血液中のマンノース濃度を高めすぎると人体に害を及ぼす場合があります、マンノースをがん治療に応用するには多くのハードルが残されています。今後、MPI を欠損させなくても少量でシスプラチンの治療効果を高めることができる薬剤の開発を目指し、マンノースが引き起こす dNTP の合成不全に関わる詳細な分子機構を解明していきます。今後の研究の成果は、患者さんへの負担が少ない抗がん剤治療法の開発につながると期待されます。

4. 論文情報

<タイトル>

Metabolic clogging of mannose triggers dNTP loss and genomic instability in human cancer cells

<著者名>

Yoichiro Harada, Yu Mizote, Takehiro Suzuki, Akiyoshi Hirayama, Satsuki Ikeda, Mikako Nishida, Toru Hiratsuka, Ayaka Ueda, Yusuke Imagawa, Kento Maeda, Yuki Ohkawa, Junko Murai, Hudson H. Freeze, Eiji Miyoshi, Shigeki Higashiyama, Heiichiro Uono, Naoshi Dohmae, Hideaki Tahara, and Naoyuki Taniguchi

<雑誌>

eLife

<DOI>

<https://doi.org/10.7554/eLife.83870>

共同研究グループ（研究当時）

大阪国際がんセンター

研究所 糖鎖オンコロジー部

チームリーダー	原田 陽一郎
チームリーダー	大川 祐樹
研究員	前田 賢人
研究所長兼部長	谷口 直之
研究所 がん創薬部	
部長	田原 秀晃
研究員	溝手 雄
研究所 腫瘍増殖制御学部	
部長	東山 繁樹
チームリーダー	今川 佑介
チームリーダー	平塚 徹

理化学研究所

環境資源科学研究センター	生命分子解析ユニット
ユニットリーダー	堂前 直
専任技師	鈴木 健裕

慶應義塾大学

先端生命科学研究所

准教授	平山 明由
特任准教授	村井 純子
技術員	池田 五月

岡山大学

大学院医歯薬学総合研究科	病態制御科学専攻	腫瘍制御学講座	免疫学
教授	鶴殿 平一郎		
助教	西田 充香子		

大阪大学

大学院医学系研究科保健学専攻	生体病態情報科学講座	分子生化学
教授	三善 英知	
修士学生	植田 彩桂	

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute

Human Genetics Program

教授	Hudson H. Freeze
----	------------------

<注釈>

*1. 血液中ではブドウ糖の100分の1しか存在しない希少な糖です。ブドウ糖と形がよく似ているため、細胞の中に溜まるとブドウ糖の働きを抑えることが古くから知られています。2018年にはマンノースががん細胞の増殖を抑え、さらに抗がん剤の治療効果を高めることが英国 *Nature* 誌に報告され、マンノースの抗がん作用に注目が集まっています。その内容は英国 *BBC* ニュースにも取り上げられていますが (<https://www.bbc.com/news/health-46291919>)、*Nature* 誌に報告した筆者らはマンノースの安易な接種に警鐘を鳴らしています。

*2. 世界的に著名な Howard Hughes Medical Institute、Wellcome Trust、Max Planck Society の支援

を受けて 2012 年に創刊された非営利オープンアクセス誌 (2021 年のインパクトファクターは 8.713)。基礎科学および応用に及ぶ研究から臨床研究に至る広範囲な内容をカバーしています。発行国：イギリス。URL <https://elifesciences.org>

*3. シス-ジアミンジクロロ白金 (II) という物質名で、およそ半世紀にわたって様々ながんの治療に使用されている抗がん剤です。腎臓機能障害を起こすため、尿をできるだけ多く出すことでシスプラチンを体外に排出する必要があります。また、回復が困難な副作用が現れると薬の減量や休薬が必要になる場合があります。

*4. 遺伝情報のもとになる物質で、4つの暗号 (A, T, C, G) からできています。

*5. 細胞が増殖する際、細胞分裂に先立って DNA が 2 倍になる過程です。DNA の二重らせんが解かれ、それが鋳型になって新しい DNA が合成されます。

*6. DNA を構成する 4 つの塩基 (A, T, C, G) に対応するデオキシアデノシン三リン酸 (dATP)、チミジン三リン酸 (TTP)、シチジン三リン酸 (dCTP)、グアノシン三リン酸 (dGTP) の総称で、DNA 複製に不可欠な物質です。

<関連リンク>

大阪国際がんセンター：<https://oici.jp/>

Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute：<https://www.sbpdiscovery.org/>

eLife Science Digests：<https://elifesciences.org/digests>

<問い合わせ先>

<研究内容に関すること>

慶應義塾大学先端生命科学研究所

准教授 平山 明由

TEL 0235-29-0528 E-mail : hirayama[at]ttck.keio.ac.jp

受付時間 平日 9:00～17:30

地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター

研究所 糖鎖オンコロジー部

チームリーダー 原田 陽一郎

TEL 06-6945-1181(内線 4207)

受付時間 平日 9:00～17:30

<報道・広報に関する窓口>

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

E-mail : pr2@iab.keio.ac.jp

受付時間 平日 9:00～17:00

地方独立行政法人 大阪府立病院機構 大阪国際がんセンター

事務局 総務・広報グループ

TEL 06-6945-1181(内線 5106)

受付時間 平日 9:00～17:30