

ニュートリオミクスから迫るがんアミノ酸代謝適応システムの解明

Mechanism of amino acid metabolic adaptation in cancer through nutriomics approach

東京大学先端科学技術研究センター 大澤 毅

がん細胞が正常細胞とは異なる代謝機構を有することは、1950年代オット・ワーブルグ博士が提唱した「Origin of Cancer」まで遡る(Science 1956)。低酸素環境におけるがん細胞は低酸素誘導因子(HIF1 α)を介し解糖系(ワーブルグ効果)を促進し、乳酸やH⁺細胞外排出に伴って腫瘍内の一部は低pHに陥る(Nature Review Cancer 2017)。申請者やCorbetらは、低pHのがん細胞はステロール調節配列結合蛋白(SREBP2)を介し酢酸代謝(ACSS2)を促すことを報告し、低pHが単なる低酸素やワーブルグ効果の結果ではなく低pHが原因となってがん進展を促進することを報告してきた(Cell Reports 2017)。

近年、がん代謝研究領域では、解糖系、脂質代謝、1炭素代謝、酢酸代謝に加えて、アミノ酸代謝が注目されている。ロイシン、バリンなどの必須アミノ酸は、mTOR複合体を介し転写・翻訳・増殖・転移などががんの進展・悪性を促すだけでなく、HIF1 α 、SREBP2、ATF4のストレス適応機構と協調的に働くことが最近示唆され、mTOR複合体を介したアミノ酸代謝研究の重要性が報告されている。このことからラパマイシン、ラパログなどのmTOR複合体阻害剤が新しいがん治療薬として登場し一定の治療効果は得られているが、がんの根治には至っていない。一方、申請者はグルタミンやセリンなど非必須アミノ酸においてmTOR複合体を介さないアミノ酸欠乏感知・適応機構が存在する可能性を見出している。

まず、がん微小環境でがん細胞の生存の鍵となるmTOR複合体非依存的なアミノ酸感知・適応機構の解明である。また、アミノ酸を始めとする代謝物のシグナル伝達機構は、核、ミトコンドリア、小胞体、リソソームなどの細胞小器官ごとに異なることが考えられるが、細胞小器官ごとの詳細な代謝物の解析はこれまで困難であった。

次に、1アミノ酸に起因する代謝機構は細胞小器官でどのように変動するかである。本創発研究から、がん細胞で鍵となるアミノ酸感知適応機構を標的とした画期的ながん治療法の開発に繋がることを期待できる。

本研究提案は、「がん微小環境におけるアミノ酸欠乏の感知・適応システムの創発的理解」を目的とし、(1)アミノ酸欠乏感知機構の解明、(2)低酸素・低栄養・低pHストレス応答と糖・脂質・アミノ酸代謝クロストークの検討、(3)がん微小環境における細胞相互作用の解析、の3項目について検討し、新たながん治療薬の創出に繋げるために研究を行った。

本研究提案は、これまで申請者が行ってきた細胞レベルの単なるオミクス情報取得研究とは全く異なり、細胞小器官ごと、且つ、1アミノ酸レベルの解像度でのオミクス情報の取得し、がん細胞の最後の砦である、mTOR非依存的なアミノ酸感知・適応システムの解明を目指す独創的且つ挑戦的な課題である。本研究は、小児科領域の難治性疾患である先天性アミノ酸代謝異常疾患の病態生理解明や治療法にも応用可能であり、さらに「mTOR研究」や「オートファジー研究」などの学術体系の変革や転換にも繋がる可能性があり学術的、医療経済的な波及効果を有する課題である。

【参考文献】

- Pan *et al.* and Osawa T. *Nat Commun.* 13, 3706, 2022.
- Osawa T *et al.* *Cell Reports*, 29,89-103, 2019.
- Kondo A *et al.* and Osawa T. *Cell Reports*, 18, 2228-2242, 2017.