

研究助成 2018 –がん領域–

研究成果報告書（最終） <概要>

所属	東京大学 先端科学技術研究センター ニュートリオミクス腫瘍学分野
氏名	大澤 毅
研究テーマ	アミノ酸欠乏に適応しがん悪性化を促進するメカニズムの解明

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。（図表、写真などの添付を含む）

研究目的

がんの増殖・転移・浸潤・薬剤耐性などの悪性化には、腫瘍微小環境が重要な役割を果たす。申請者は、低酸素・低栄養・低 pH の過酷な腫瘍微小環境において、ミトコンドリア非依存的な解糖系、次いで酢酸代謝、さらにグルタミン代謝という多重の代謝適応システムで生存し悪性化を獲得することを報告してきた (Osawa *et al.* *PNAS* 2011, *Cell Reports* 2017 など)。近年、がんや生活習慣病の研究領域では、アミノ酸代謝が注目されている。ロイシンなどの分岐鎖必須アミノ酸には mTOR 複合体を介したアミノ酸感知機構が存在することが知られている。一方、申請者はグルタミンなどの非必須アミノ酸で、mTOR 複合体非依存的な新しいアミノ酸感知機構が存在する可能性を見出している。本研究は、これまで知られていないグルタミン欠乏を基軸としたがん細胞における新しいアミノ酸欠乏の感知機構・代謝適応のメカニズムを分子レベルで解明し、腫瘍微小環境で悪性化するがん細胞を攻略する画期的ながん治療法の開発に繋げる研究を目的とした。

研究手法

がん細胞は mTOR 非依存的なアミノ酸感知・適応機構を介しがん悪性化を促進するという仮説のもとに、申請者独自の低栄養培養系に1アミノ酸を添加した培地を作成して、正常細胞とがん細胞の比較から1アミノ酸に起因する系統的な遺伝子発現解析、ヒストン修飾解析やメタボローム解析を行った。さらに、ヒト・マウスのがん細胞株の遺伝子過剰発現、及び shRNA や gRNA を用いたゲノム編集による抑制系を用いた in vitro 実験系と、in vivo のマウス腫瘍移植実験系を用い抗腫瘍効果を検討した。具体的には、(1) アミノ酸欠乏の感知機構の解明、(2) アミノ酸欠乏に対する適応機構の解明の2項目を検討した。

研究成果

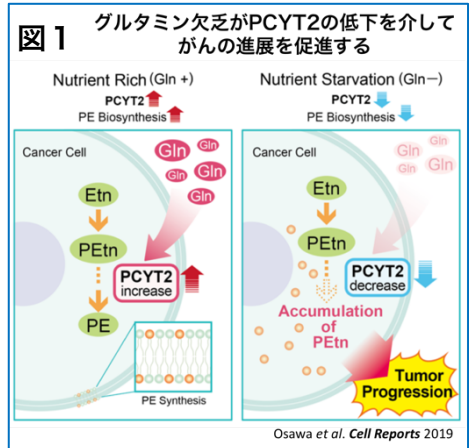
がん細胞はロイシンなどの必須アミノ酸欠乏を mTOR 複合体を介したシグナル伝達系で感知することが知られている。一方、その他アミノ酸欠乏の感知機構は未だ不明な点が多い。本研究は、独自の低栄養培地 (*PNAS* 2011, *Cell Reports* 2017) に15種類のアミノ酸を添加、及び、欠乏した培地を作成し、15種類アミノ酸存在下、または、15種類各アミノ酸欠乏下で、がん細胞を24時間培養した後、網羅的な遺伝子発現解析、エピゲノム解析、メタボローム解析を行った。

本研究の成果として、(1) NRF2 転写複合体がグルタミン特異的エンハンサーを介して、グルタミン欠乏を感知する可能性を見出した。

また、ロイシンなど必須アミノ酸の欠乏は、細胞膜リン脂質 (PE) を膜成分とするオートファゴソームの形成を促進しオートファジーを活性化することが知られている。一方、本研究成果として、(2) グルタミン欠乏が、PE 合成の律速酵素である PCYT2 を抑制し (*Cell Reports* 2019、図1)、オートファジーを抑制する可能性を見出した。本研究

で、アミノ酸欠乏に対する適応機構の1つであるオートファジーは、必須アミノ酸の欠乏で活性化されるが、グルタミンの欠乏では制御されるという新たな生物学的な知見を得た。

本研究は、新規がん治療法の開発のみならず、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る独創的、且つ、挑戦的な課題である。



研究助成 2018 –がん領域–

研究成果報告書（最終）＜発表実績/予定一覧＞

所	属	東京大学 先端科学技術研究センター ニュートリオミクス腫瘍学分野
氏	名	大澤 毅

1. 論文発表実績	
	<ul style="list-style-type: none"> 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。 掲載年次順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に下線を引く。 国内外雑誌を問わない。 印刷中は in press と記入、投稿中の論文はその旨を記載すること。なお学会のアブストラクトは含めない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。
1	Muramatsu M [#] , Nakagawa S [#] , Osawa T[#] , Toyono T, Uemura A, Kidoya H, Takakura N, Usui T, Ryeom S, and Minami T. Loss of Down syndrome critical region-1 mediated hypercholesterolemia accelerates corneal opacity via pathological neo-vessel formation. <i>Arterioscler Thromb Vasc Biol</i> , 40, 2425-2439, 2020. 査読有
2	Sasaki Y, Asahiyama M, Tanaka T, Yamamoto S, Murakami K, Kamiya W, Matsumura Y, Osawa T , Anai M, Fruchart JC, Aburatani H, Sakai J, Kodama T. Pemafibrate, a selective PPAR α modulator, prevents non-alcoholic steatohepatitis development without reducing the hepatic triglyceride content. <i>Scientific Reports</i> , 10(1) : 7818, 2020. 査読有
3	Sasaki Y, Raza-Iqbal S, Tanaka T, Murakami K, Anai M, Osawa T , Matsumura Y, Sakai J, Kodama T. Gene Expression Profiles Induced by a Novel Selective Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Modulator (SPPARM α) Pemafibrate, <i>International Journal of Molecular Sciences</i> , 20, 5682, 2019. 査読有
4	Osawa T [*] , Shimamura T [*] , Saito K, Hasegawa Y, Ishii N, Nishida M, Ando R, Kondo A, Anwar M, Tsuchida R, Hino S, Sakamoto A, Igarashi K, Saitoh K, Kato K, Endo K, Yamano S, Kanki Y, Matsumura Y, Minami T, Tanaka T, Anai M, Wada Y, Wanibuchi H, Hayashi M, Hamada A, Yoshida M, Yachida S, Nakao M, Sakai J, Aburatani H, Shibuya M, Hanada K, Miyano S, Soga T [*] , Kodama T [*] . Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2, <i>Cell Reports</i> , 29, 89-103, 2019. 査読有
5	Kidoya H, Muramatsu F, Shimamura T, Jia W, Satoh T, Hayashi Y, Naito H, Kunisaki Y, Arai F, Seki M, Suzuki Y, Osawa T , Akira S., Takakura N. Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis, <i>Nature Commun</i> , 10:1072, 2019 査読有
6	Yamamoto R, Osawa T , Sasaki Y, Yamamoto S, Anai M, Izumi K, Matsumura Y, Sakai J, Aburatani H, Mizokami A, Kodama T, Tanaka T. Overexpression of p54nrb/NONO induces differential EPHA6 splicing and contributes to castration-resistant prostate cancer growth. <i>Oncotarget</i> , 9(12), 10510-10524, 2018. 査読有

1. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> 発表年順（新しいものから）に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 アブストラクト、プログラム等の PDF を添付すること。 国内外を問わない。 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
	Oct. 26-28, 2020	Tumor Microenvironmental Metabolic Adaptation induces Tumor Progression, Establishing International Research Network of Mathematical Oncology, Osaka, Japan (オンライン)
	Oct. 3, 2020	Metabolic dynamics within tumor microenvironments towards cancer plasticity 第 79 回日本癌学会学術総会 広島
1	Jan. 29, 2020	“Integrative Nutriomics Approach for understanding Cancer and Metabolism” International Conference on Cancer Systems Biology Beyond, Tokyo, Japan
2	Dec. 3-6, 2019	“情報と生命の融合科学がもたらす変革～オミクス解析の限界を突破するために” 第 42 回日本分子生物学会 福岡
3	Sep. 26-28, 2109	“アミノ酸代謝シフトによるがん悪性化機構” 第 78 回日本癌学会学術総会 京都
4	Sep. 18-20, 2019	“時空間オミクスから迫る生命現象の統合的理解と制御” 第 92 回日本生化学会大会 横浜
5	Aug. 1-2, 2109	“がん細胞におけるグルタミン欠乏適応機構の解明“ 第 7 回がんと代謝研究会 仙台
6	Apr. 25, 2019	“Adaptation of Cancer cells against amino acid deprivation to promote tumor progression” 2019 Spring International Convention of The Pharmaceutical Society of Korea, Korea
7	Feb. 8-12, 2019	“Glutamine Deprivation Promotes Tumor Progression through Down-regulation of PCYT2” The 11 th JCA-AACR Joint Conference, Hawaii, US
8	Dec. 3-6, 2018	“ニュートリオミクスでがん悪性化機構を解き明かす“ 第 41 回日本分子生物学会 横浜
2. 投稿、発表予定（投稿中の論文も含める）		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	論文投稿中	Kitagawa A, Osawa I , Noda M, Kobayashi Y, Saito T, Shimizu D, Komatsu H, Takahashi J, Kosai K, Motomura Y, Takao S, Sato K, Hu Q, Fujii A, Yoshikawa Y, Wakiyama H, Tobo T, Tsuruda Y, Matsumoto Y, Otsu H, Uchida H, Kuroda Y, Eguchi H, Sugimachi K, Shibata K, Utsunomiya T, Kobayashi S, Ishii H, Hasegawa T, Masuda T, Matsui Y, Niida A, Soga T, Suzuki Y, Miyano S, Doki Y, Eguchi H, Mori M Nakayama K, Shimamura T, Shibata T, Mimori K. Convergent Genomic Diversity to Novel Oncogenic Metabolism in Intrahepatic Cholangiocarcinoma