

研究助成 2018 – がん領域 –
研究成果報告書（最終） <概要>

所 属	東京大学医学部附属病院
氏 名	中川 勇人
研 究 テーマ	脂質代謝リプログラミングを標的とした肝胆道癌の新規治療戦略

- ・ 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）

【背景と研究目的】最近、癌細胞固有の代謝変化“metabolic reprogramming”が治療標的として注目されているが、我々はその中の一つ、脂質代謝リプログラミングに着目して研究を行ってきた。本研究では特に SREBP を介した de novo 脂肪酸合成経路を治療標的候補と考え、SREBP 活性化に必須の分子である SCAP を分解することによって SREBP 活性を阻害する新規化合物の開発に取り組み、in vivo でも効果を発揮する化合物を同定した。次に治療対象疾患として、SREBP 経路の活性化は肝細胞癌(HCC)において高頻度に認められ、加えて最近 HCC の原因疾患として増加している非アルコール性脂肪肝炎(NASH)においても同経路が治療標的として注目されていることから、我々の開発した化合物は NASH 由来 HCC の予防的治療薬として有望ではないかと考えた。しかしながら、SREBP 経路を阻害することによって、NASH および NASH 肝癌が改善するという明確な実験的エビデンスが不十分であることがわかった。そこで同化合物の大量合成には時間を要するため、より効果の高い SREBP 阻害作用を有する化合物の開発をすすめると同時に、NASH 肝癌における SREBP 経路の役割についてマウスモデルを用いた解析を行った。ところが下記のように、その過程で予想外の驚くべき結果が得られた。

【研究結果】SREBP 活性化を伴って NASH から HCC を発症する肝臓特異的 PTEN 欠損マウスに、SREBP 活性化に必須の分子 SCAP を欠損させ、肝臓特異的 PTEN 欠損 SREBP 不活性化マウスを作成した(PS DKO マウス)。PS DKO マウスでは予想通り肝細胞の脂肪滴形成が著明に抑制されたが、肝細胞障害・炎症はむしろ悪化し、5 か月齢でヒト進行 NASH の一病態である burned-out NASH のような肝硬変、7 か月齢で多発 HCC を発症するという全く予想に反する結果となった。一方同週齢の PTEN KO マウスは脂肪肝にはなるものの炎症・線維化は軽度で、SCAP KO マウスはほぼ正常であった。PS DKO マウスの肝臓に活性型 SREBP1 を導入すると細胞死や炎症、発癌が著明に改善したことから、PTEN KO マウスにおいて SREBP を介した脂質生合成はむしろ保護的に働いていることが示唆された。次いで肝組織を用いてトランスクリプトーム解析を行ったところ、PS DKO マウスでは小胞体ストレス経路の著明な活性化が生じており、実際に電子顕微鏡でも小胞体の異常が観察された。そこでウイルスベクターを用いて PS DKO マウスの肝臓にシャペロンタンパク GRP78 を導入すると、小胞体ストレスの軽減とともに肝障害の改善を認めたことから、同マウスの肝障害には小胞体の異常が関与していることが明らかとなった。さらにメタボロームによる網羅的脂質分析を行ったところ、PS DKO マウスの肝臓においてリン脂質の脂肪酸組成が大きく変化しており、これが小胞体膜の流動性を低下させ、小胞体ストレス・肝障害を引き起こしていると考えられた。

【考察】ヒト burned-out NASH でも SREBP1 発現減少に伴う脂質生合成低下が報告されており、本研究結果と合わせると、burned-out NASH で生じている脂質生合成低下は、それ自体が NASH から肝硬変・肝癌へと病態進展を加速させる因子である可能性が示唆された。そこで現在、進行 NASH ではむしろ脂質生合成を回復させることが治療につながる可能性があるという仮説のもと、さらに研究を進めている。

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	東京大学消化器内科
氏	名	中川 勇人

1. 論文発表実績

- ・ 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abstract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	Hata M, Kinoshita H, Hayakawa Y, Konishi M, Tsuboi M, Oya Y, Kurokawa K, Hayata Y, <u>Nakagawa H</u> , Tateishi K, Fujiwara H, Hirata Y, Worthley DL, Muranishi Y, Furukawa T, Kon S, Tomita H, Wang TC, Koike K. GPR30-expressing Gastric Chief Cells do not Dedifferentiate but are Eliminated via PDK-dependent Cell Competition During Development of Metaplasia. <i>Gastroenterology</i> . 2020 May;158(6):1650-1666.e15. 査読有
2	Enooku K, Tsutsumi T, Kondo M, Fujiwara N, Sasako T, Shibahara J, Kado A, Okushin K, Fujinaga H, Nakagomi R, Minami T, Sato M, Uchino K, <u>Nakagawa H</u> , Kondo Y, Asaoka Y, Tateishi R, Ueki K, Ikeda H, Yoshida H, Moriya K, Yotsuyanagi H, Kadowaki T, Koike K. Hepatic FATP5 expression is associated with histological progression and loss of hepatic fat in NAFLD patients. <i>J Gastroenterol</i> . 2020 Feb;55(2):227-243. 査読有
3	Fujiwara H, Tateishi K, Misumi K, Hayashi A, Igarashi K, Kato H, Nakatsuka T, Suzuki N, Yamamoto K, Kudo Y, Hayakawa Y, <u>Nakagawa H</u> , Tanaka Y, Ijichi H, Kogure H, Nakai Y, Isayama H, Hasegawa K, Fukayama M, Soga T, Koike K. Mutant IDH1 confers resistance to energy stress in normal biliary cells through PFKP-induced aerobic glycolysis and AMPK activation. <i>Sci Rep</i> . 2019 Dec 11;9(1):18859. 査読有
4	Tatsuno K, Midorikawa Y, Takayama T, Yamamoto S, Nagae G, Moriyama M, <u>Nakagawa H</u> , Koike K, Moriya K, Aburatani H. Impact of AAV2 and hepatitis B virus integration into genome on development of hepatocellular carcinoma in patients with prior hepatitis B virus infection. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019 Oct 15;25(20):6217-6227. 査読有
5	Enooku K, <u>Nakagawa H</u> [#] (#Corresponding author), Fujiwara N, Kondo M, Minami T, Hoshida Y, Shibahara J, Tateishi R, Koike K. Altered serum acylcarnitine profile is associated with the status of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and NAFLD-related hepatocellular carcinoma. <i>Sci Rep</i> . 2019 Jul 23;9(1):10663. 査読有

2. 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。 ・ 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
1	2020.8.28	中川勇人、小池和彦、第 56 回肝臓学会総会 シンポジウム、ケミカルバイオロジ-に基づく NAFLD に対する新規治療法の創出；人工ビタミン D 誘導体による脂肪肝抑制効果
2	2019.5.31	中川勇人、小池和彦、第 55 回肝臓学会総会 パネルディスカッション、NASH・肥満関連肝臓に特異的な脂質代謝リプログラミングに基づく病態解明とバイオマーカー探索
3	2019.5.30	第 55 回肝臓学会総会 JSH-EASL Joint Session. Hayato Nakagawa, Metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma for adaptation to lipid-rich environment.
4	2019.5.25	中川勇人、小池和彦、第 6 回肝臓と糖尿病・代謝研究会 シンポジウム、NASH・肥満関連肝臓における lipid metabolic reprogramming
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1		
2		
3		
4		