

医学奨励賞 2020 – がん領域 –
研究成果報告書（追加助成） <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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

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。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開発した。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 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、その過程で予想外の驚くべき結果が得られた。

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、肝細胞に脂質が蓄積する病態において脂質生合成を強力に阻害することは、むしろ肝病態を悪化させうる可能性が示唆された。

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。特に多価不飽和脂肪酸を含むホスファチジルコリンの減少が顕著であり、これは脂肪酸生合成低下に加えて、脂肪酸をリン脂質へ組み込む酵素である LPCAT3 の発現低下が関与していることが明らかとなった。実際にホスファチジルコリンの補充や LPACT3 の発現回復により小胞体ストレスが改善した。さらに NAFLD 患者の肝生検検体を用いた RNA-seq 解析によって、ヒト進行 NASH でも肝線維化進行に伴い SCAP-SREBP-LPCAT3 axis の活性が低下していくことも確認された。

これらの研究結果から、進行した burned-out NASH で生じている SREBP を介した脂質生合成機能低下は、リン脂質組成の変化を介して病態進行を促進している可能性があり、リン脂質の補充や脂肪酸組み込み異常の是正が、進行 NASH の治療法の一つとなる可能性が示唆された。

医学奨励賞 2020 –がん領域–

研究成果報告書（追加助成）＜発表実績/予定一覧＞

所 属	東京大学医学部附属病院
氏 名	中川 勇人

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。 ● 論文 PDF 添付ありとなしに分けてリストを作成のこと。 ● 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、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 	
① <論文 PDF 添付あり>	
1	Kawamura S, Matsushita Y, Kurosaki S, Tange M, Fujiwara N, Hayata Y, Hayakawa Y, Suzuki N, Hata M, Tsuboi M, Kishikawa T, Kinoshita H, Nakatsuka T, Sato M, Kudo Y, Hoshida Y, Umemura A, Eguchi A, Ikenoue T, Hirata Y, Uesugi M, Tateishi R, Tateishi K, Fujishiro M, Koike K, <u>Nakagawa H</u> # (#Corresponding author). Inhibiting SCAP/SREBP exacerbates liver injury and carcinogenesis in murine nonalcoholic steatohepatitis. <i>J Clin Invest.</i> 2022 Jun 1;132(11):e151895.
2	Kurosaki S*, <u>Nakagawa H</u> *#(*Co-first author, #Corresponding author), Hayata Y*, Kawamura S, Matsushita Y, Yamada T, Uchino K, Hayakawa Y, Suzuki N, Hata M, Tsuboi M, Kinoshita H, Tanaka Y, Nakatsuka T, Hirata Y, Tateishi K, Koike K. Cell fate analysis of zone 3 hepatocytes in liver injury and tumorigenesis. <i>JHEP Rep.</i> 2021 May 27;3(4):100315.
3	Nakatsuka T, <u>Nakagawa H</u> #(#Corresponding author), Hayata Y, Wake T, Yamada T, Nishibatake Kinoshita M, Nakagomi R, Sato M, Minami T, Uchino K, Enooku K, Kudo Y, Tanaka Y, Kishikawa T, Otsuka M, Tateishi R, Koike K. Post-treatment cell-free DNA as a predictive biomarker in molecular-targeted therapy of hepatocellular carcinoma. <i>J Gastroenterol.</i> 2021 May;56(5):456-469.
4	
② <論文 PDF 添付なし>	
1	
2	

様式 4-3②

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。 ● 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
1		
2		
3		
4		
3. 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		
2		
3		
4		