

がんの悪性化における窒素代謝の変化を解明 －難治性がんの新たな治療標的 PPAT を発見－

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、医学系学府博士課程4年の小玉 学 大学院生と新潟大学大学院医歯学総合研究科の松本 雅記 教授らの研究グループは、次世代プロテオミクス技術である iMPAQT システムを駆使したがん代謝解析から、悪性のがんではグルタミン由来の窒素を DNA の合成に利用するための代謝系が亢進していること（窒素シフト）を明らかにしました。

炭素と窒素は生体の主要な構成要素であり、それぞれ主にグルコースとグルタミンという二大栄養素から供給されます。がん細胞では炭素源であるグルコースを嫌氣的に代謝する「ワールブルグ効果」が亢進していること（炭素シフト）が約 100 年前から知られていました。一方で、がん細胞は盛んに増殖しているため、窒素を含む DNA を多量に作る必要がありますが、今まではがん細胞がどのようにグルタミンから DNA に窒素を効率よく配分しているのかは不明でした。

そこで本研究グループは、独自に開発した iMPAQT システムを用いて、がん細胞の悪性化に伴う代謝酵素の発現変化を追跡しました。その結果、悪性化したがん細胞では、グルタミンの窒素を DNA の前駆体に転移する PPAT という代謝酵素が高発現しており、それによって生じるグルタミンからの窒素代謝シフトが、がんの悪性化の過程に必須であることを明らかにしました。更に公共データベースに登録されている 11,000 人のがん患者のメタアナリシスから、PPAT が約 1200 種のヒト全代謝酵素の中で最もがん患者の死亡リスクを高める因子であり、特に小細胞肺癌をはじめとした難治性がんを治療する上で有望な標的になることを世界に先駆けて発見しました。これらの成果は、現在治療が困難とされている小細胞肺癌をはじめとした難治性がんに対して、PPAT の阻害薬（現在開発中）が効果的な治療法となる可能性を示しています。

<研究の背景と経緯>

炭素と窒素は生体の主要な構成要素です（図 1）。細胞は炭素源としてグルコースを、窒素源としてグルタミンを必須の栄養素として取り込んでいます。特にがん細胞では、炭素源であるグルコースの嫌気性代謝に対し強い依存性を示すことが約 100 年も前から知られており、この現象は発見者の名前に因んでワールブルグ効果（炭素シフト）と呼ばれてきました。一方で、がん細胞は窒素源としてのグルタミンにも非常に強い依存性を示しますが、がん細胞がグルタミンの窒素をどのように代謝し利用しているのかは長い間明らかになって

いませんでした。

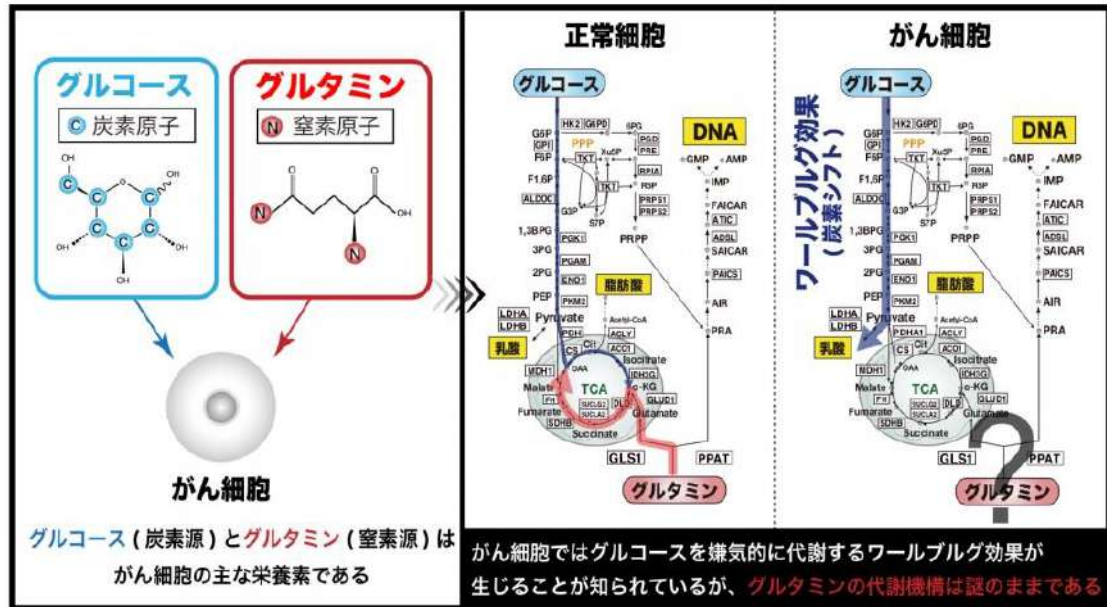


図 1 グルコースとグルタミンはがん細胞に必須の栄養素である

そこで本研究グループは、独自で開発した次世代プロテオミクス技術「iMPAQT システム」を用いて、がん細胞に発現する全ての代謝酵素を一斉に測定し、がんの悪性化におけるグルタミンからの窒素代謝機構の解明に挑みました (図 2)。

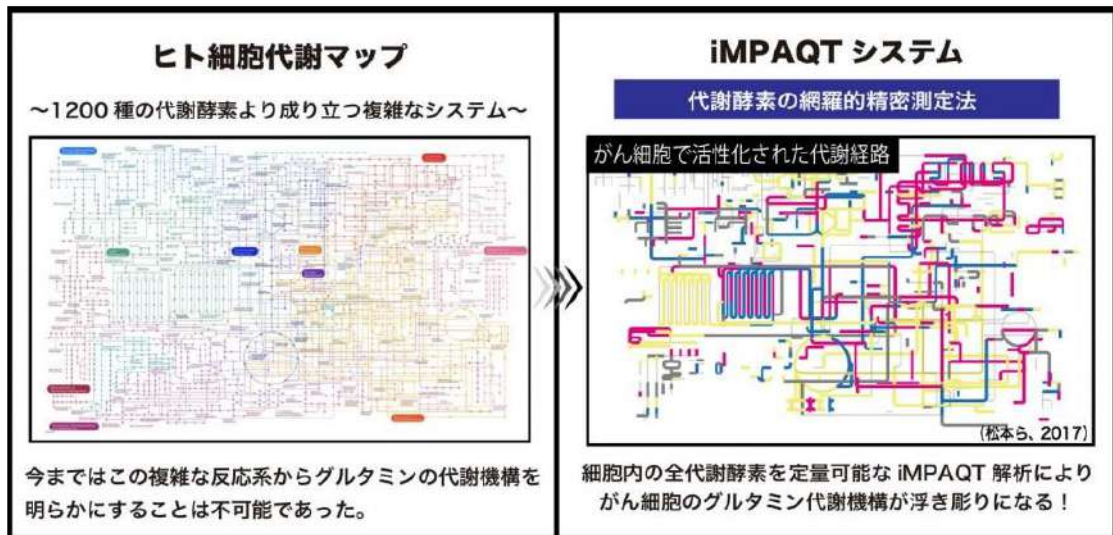


図 2 iMPAQT システムは、がん代謝酵素の網羅的解析を可能にする

<研究の内容>

本研究グループは、iMPAQT システムを用いて、発がん初期段階の前がん細胞と、悪性化したがん細胞における代謝酵素の発現量比較解析を行いました (図 3)。その結果、悪性化したがん細胞では解糖系代謝酵素の発現上昇が確認され、ワールブルグ効果 (炭素シフト) が亢進していることが分かりました。

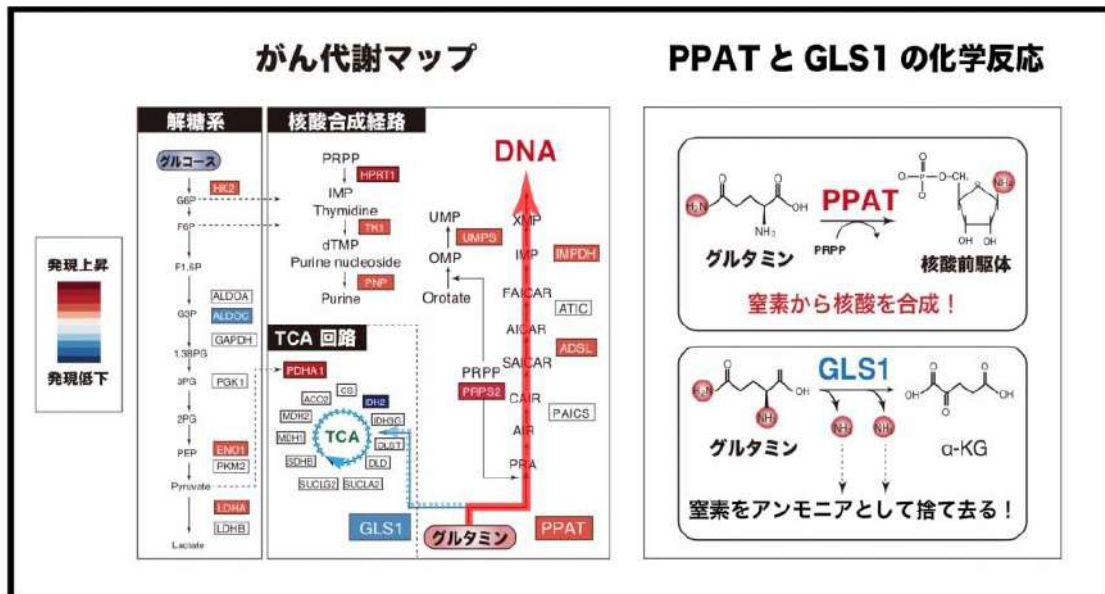


図 3 がん悪性化ではグルタミン窒素代謝シフトが生じる

それに加えて、悪性化したがん細胞では DNA を合成する代謝酵素群の発現が上昇しており、その中でもグルタミンの窒素を核酸前駆体に転移させる PPAT という代謝酵素の発現量が著明に増加していました。

逆に、グルタミンの窒素をアンモニアにして体外に排出する作用を持つグルタミナーゼ (GLS1) という代謝酵素の発現量は著明に低下していることが分かりました。これらの結果から、悪性化したがん細胞では、増殖に必須な DNA を効率的に合成するため、PPAT によりグルタミン窒素を DNA 前駆体に転移させる反応を亢進させる一方で、グルタミンの窒素を利用せずに体外に排出する GLS1 の反応を抑えるという、大きな窒素代謝シフトが生じていることが分かりました (図 3)。

次に、この悪性化したがん細胞におけるグルタミンの窒素代謝シフトが、実際のがん患者の予後にも反映される普遍的な現象であるか証明するため、公共データベースに登録されている 11000 人のがん患者データを統合解析するメタアナリシスを行いました (図 4)。その結果、PPAT が約 1200 種の代謝酵素の中でも、最もがん患者の死亡リスクを高める因

子であることが分かりました。反対に、GLS1 を介したグルタミン代謝経路に属する代謝酵素の全てが死亡リスクを低める因子であることも明らかとなりました (図 4)。この結果から、グルタミンの窒素代謝シフトががんの悪性化に必須であり、かつ普遍的な現象であることが明確になりました。

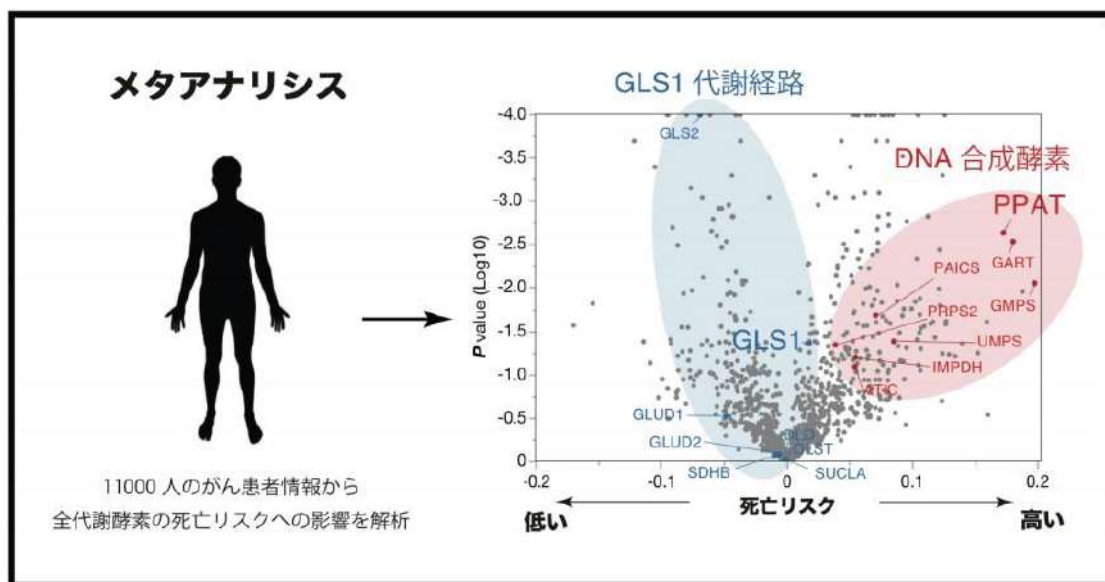


図 4 PPAT はがん患者の死亡リスクを高める

この傾向は、難治性であり効果的治療法が確立されていない「小細胞肺癌」において、最も顕著に認められました。つまり、小細胞肺癌患者では正常組織よりもがん部位で PPAT の発現量が著明に上昇していることが明らかになりました (図 5)。また小細胞肺癌患者では、がん部位の PPAT 発現量が高いほど、死亡リスクが高くなることも確認されました (図 5)。

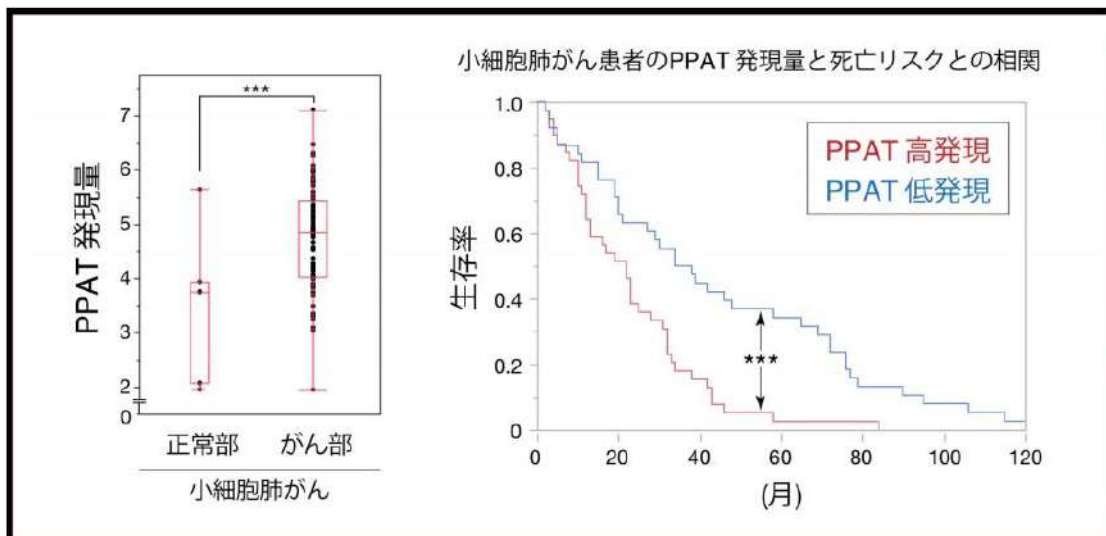


図 5 PPAT は小細胞肺がんの新規治療標的となる

そこで、小細胞肺がんをはじめとした多くのがん種の PPAT 発現量を人工的に低下させると、グルタミンの窒素代謝シフトが阻害され、それらががん細胞の増殖能や腫瘍形成能を著明に抑制できることが明らかとなりました (図 6)。これらの結果から、将来的には PPAT 阻害剤 (現在開発中) によってグルタミンの窒素代謝シフトを抑制することにより、難治性がんが効果的に治療できるようになると考えられます (図 7)。

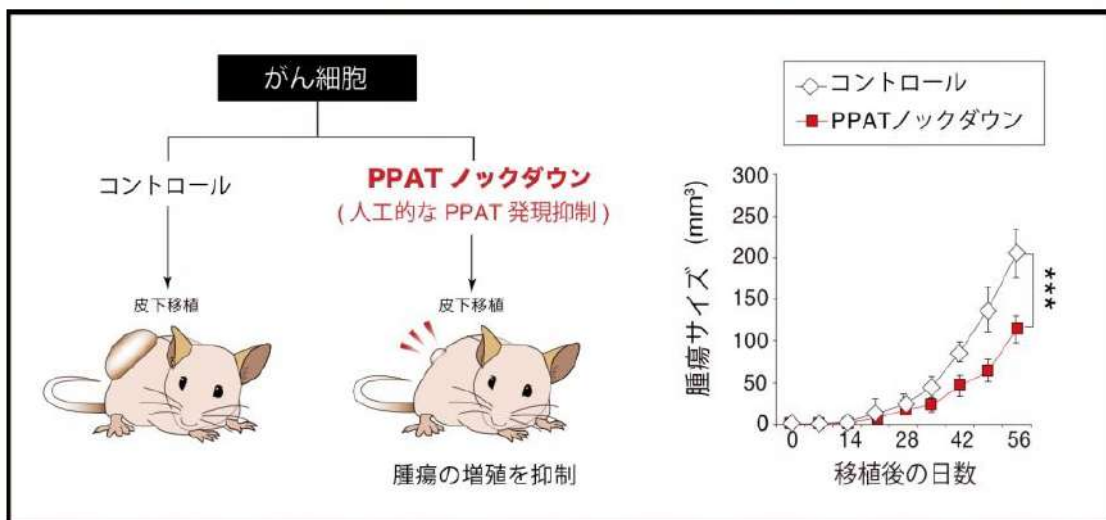


図 6 PPAT 発現抑制は難治性がんの増殖を阻害する

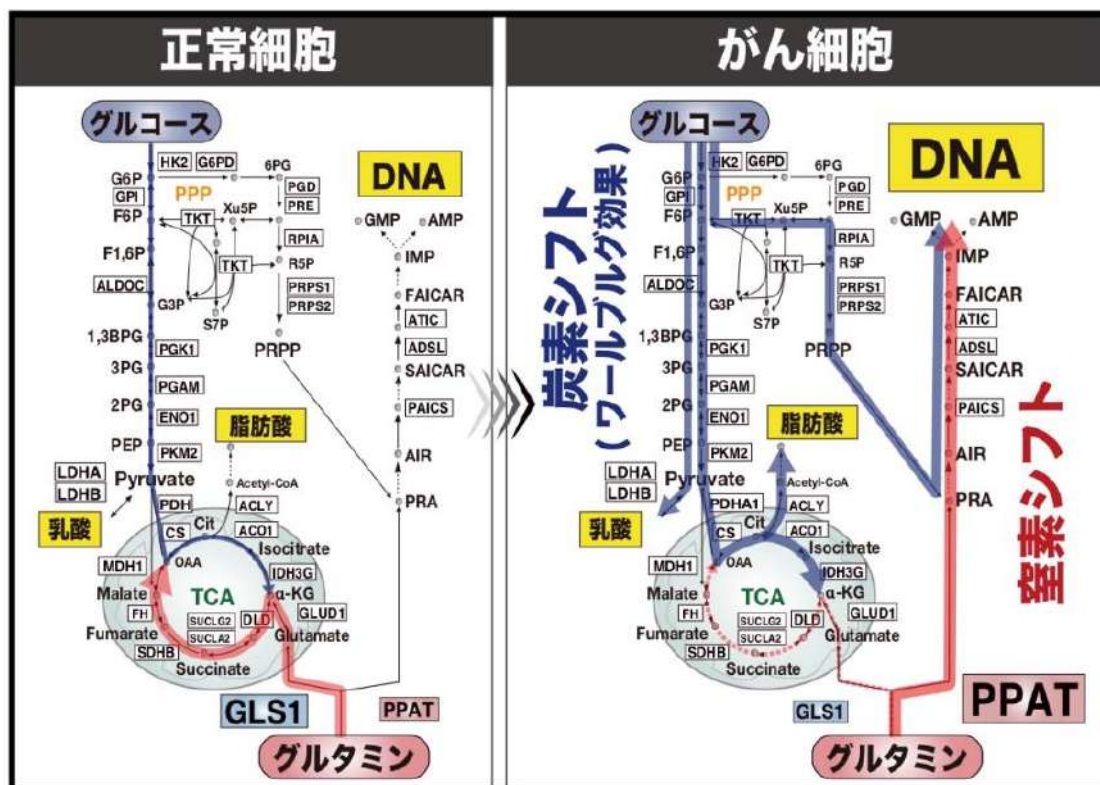


図 7 がん悪性化で生じるグルタミン窒素代謝シフト

<今後の展開と治療応用への期待>

現在、本研究グループは、大規模な PPAT 阻害剤の探索を行っております。今後 PPAT 阻害剤が開発されることにより、小細胞肺癌を代表とした難治性がんに対する新規治療法の確立が期待されます。

論文情報

論文タイトル A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of Cancer

雑誌 Nature Communications

日本語原文 https://www.kyushu-u.ac.jp/f/38365/20_03_18_01.pdf

