

がんの悪性化にアミノ酸が関与 ～骨髄性白血病の悪性化を担うアミノ酸代謝経路を同定

1. 発表者：

東條 有伸（東京大学医科学研究所 分子療法分野 教授）
小沼 貴晶（東京大学医科学研究所 血液腫瘍内科 助教）
角田 誠（東京大学大学院薬学系研究科 生体分析化学教室 講師）

2. 発表のポイント：

- ◆骨髄性白血病の病期進行に伴い、分岐鎖アミノ酸（注1）の産生が促進すること、またこの促進がアミノ酸代謝酵素BCAT1によることを発見しました。
- ◆細胞内代謝の変化が、がんの悪性化を直接制御することを明らかにしました。
- ◆BCAT1による分岐鎖アミノ酸代謝経路は、がんの悪性化を遅延・阻止できる新たな治療標的の一つになると期待されます。

3. 発表概要：

がん細胞は、その活発な増殖や転移などを可能にするため、正常細胞とは異なる代謝活動を行うことが知られています。代謝リプログラミングと総称されるこの現象は、がん細胞の生存・分裂に必要なエネルギーの産生やタンパク質・核酸などの生体高分子の供給に重要であり、最近ではがんが体内で生き延びるための重要な戦略のひとつと考えられるようになりました。しかしながら、代謝リプログラミング自体ががんの進展・悪性化を制御しているかについては、明らかではありませんでした。

今回、東京大学大学院薬学系研究科の角田誠講師、東京大学医科学研究所の小沼貴晶助教、東條有伸教授、米国ジョージア大学の服部鮎奈研究員、伊藤貴浩助教授らの共同研究グループは、慢性骨髄性白血病の悪性化に伴って分岐鎖アミノ酸の産生が亢進していることを見いだしました。また、この産生亢進を引き起こす因子としてアミノ酸代謝酵素BCAT1を同定し、この酵素を阻害するとヒト白血病細胞の増殖およびマウスモデルで白血病発症を阻止できることを示しました。一方、BCAT1は正常造血細胞には殆ど存在せず、機能的にも必須ではありませんでした。本研究では、BCAT1を標的とすることでがん細胞に選択的に作用し、悪性化を遅らせる新しい治療法開発の可能性を提示しました。

本研究成果は、2017年5月17日（日本時間18日）に国際科学誌「Nature」オンライン版で公開されます。

4. 発表内容：

【研究の背景】

私たちのからだを構成するすべての細胞は、栄養飢餓状態やストレスなどの外的・内的変動に応じて細胞の代謝系を調節し、細胞増殖や生存を適切にコントロールしています。近

年、がん細胞も、自らに有利になるように代謝経路をプログラムし直していると考えられるようになりました。たとえば、ブドウ糖の利用においてATP産生効率の低い解糖系を積極的に利用する「ワールブルグ効果」も、がん細胞で見られる代謝リプログラミングの一つです。がん細胞は代謝経路を積極的に変化させることによって、活発な細胞分裂に必要なタンパク質や核酸合成の材料を大量に産生・供給したり、低酸素状態などの特殊な周囲環境に適応したりしていることが明らかになってきました。このような観点から、正常細胞とがん細胞で異なる代謝経路を発見することで、この違いを標的とする新たながん治療戦略がたえられるのではないか、と期待されています。一方、良性腫瘍や前がん状態から、悪性度の高い予後不良のタイプへとがんが進展するときにも、このような代謝リプログラミングが起こるか、また悪性化に重要なのかについては未だ明らかではありませんでした。

【研究内容と意義】

東京大学およびジョージア大学の国際共同研究チームは、アミノ酸の代謝に着目し、慢性骨髄性白血病の病期進行への寄与について調べました。解析には、患者検体およびヒト白血病の病期を再現するマウスモデルを用い、高感度・高精度な分離分析法により細胞内アミノ酸濃度を定量しました。その結果、病初期にあたる慢性期と比べ、未熟で悪性度の高い細胞が増加する急性転化期では、分岐鎖アミノ酸の細胞内濃度が上昇していることを、見いだしました。この分岐鎖アミノ酸の増加は、急性転化期に発現が増加するアミノ酸代謝酵素BCAT1によることがわかりました（図1）。

BCAT1は分岐鎖アミノ酸を産生・分解する反応を両方向に触媒する酵素です。先行研究では、この代謝酵素は分岐鎖アミノ酸の分解を促進すると考えられていました。そこで、安定同位体標識トレーサー法（注2）と核磁気共鳴法を組み合わせる方法で代謝産物の分析を行ったところ、急性転化期の白血病細胞では分岐鎖アミノ酸の分解は殆ど観察されず、むしろBCAT1酵素によって分岐鎖アミノ酸合成が亢進していることを発見しました。この結果は、白血病細胞がBCAT1による反応を正常細胞とは異なる用途に転用する代謝リプログラミングが起きていることを示しています。

次にBCAT1が白血病細胞の維持増殖に必要なか調べました。遺伝的手法でBCAT1遺伝子の発現を阻害した時、あるいは低分子化合物を用いてBCAT1酵素活性を阻害した時に、分岐鎖アミノ酸濃度が低下しヒト白血病細胞の増殖が抑制されることがわかりました（図2A、B）。マウスモデルではBCAT1阻害によって白血病細胞の分化が促進され、白血病のがん幹細胞活性が消失したことから、BCAT1経路の阻害は根治的作用を示すことも示唆されました（図2C）。逆に、慢性期の白血病細胞でBCAT1を強制発現すると、未分化型細胞が増加し急性転化に類似した病態を示しました。さらにヒトにおいては、急性転化期の慢性骨髄性白血病（注3）のみでなく、急性骨髄性白血病（注4）においてもBCAT1の活性化が観察され、BCAT1を高発現する症例では低発現群と比べて生存期間が短く予後不良でした（図2D）。一方で、正常造血細胞ではBCAT1は殆ど発現しておらず、機能阻害しても細胞増殖に大きな影響は見られませんでした。

以上の結果は、がんの悪性化に分岐鎖アミノ酸の代謝変化が直接寄与していることを解明しただけでなく、BCAT1の活性化による代謝リプログラミングが白血病の病期進展を遅延・阻止する新たな治療戦略の開発につながる可能性を示しています。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「Nature」（5月17日オンライン版）

論文タイトル：Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukemia

著者：Ayuna Hattori, Makoto Tsunoda, Takaaki Konuma, Masayuki Kobayashi, Tamas Nagy, John Glushka, Fariba Tayyari, Daniel McSkimming, Natarajan Kannan, Arinobu Tojo, Arthur S. Edison, Takahiro Ito* (*corresponding author)

DOI番号：10.1038/nature22314

アブストラクトURL：<http://dx.doi.org/10.1038/nature22314>

6. 問い合わせ先：

東京大学医科学研究所 分子療法分野

教授 東條 有伸（とうじょう ありのぶ）

PHONE: 03-5449-5540 FAX: 03-5449-5429

E-mail: a-tojo@ims.u-tokyo.ac.jp

東京大学大学院薬学系研究科 生体分析化学教室

講師 角田 誠（つのだ まこと）

PHONE: 03-5841-4761 FAX: 03-5802-3339

E-mail: makotot@mol.f.u-tokyo.ac.jp

University of Georgia, Department of Biochemistry & Molecular Biology

Takahiro Ito, Assistant Professor

Athens, GA 30602, USA

PHONE: +1-706-542-0197

E-mail: ito@bmb.uga.edu

7. 用語解説：

（注1） 分岐鎖アミノ酸

タンパク質を構成する20種のアミノ酸のうち、側鎖に分岐した炭素鎖を持つバリン・ロイシン・イソロイシンの総称。ヒトでは食品からの摂取が必要な必須アミノ酸で、疲労回復効果等を期待してサプリメント・栄養補助食品としても利用される。

（注2） 安定同位体標識トレーサー法

化合物中の特定部位の原子を安定同位体で標識し、その同位体を目印として生体物質の代謝や合成を解析する方法。

（注3） 慢性骨髄性白血病

血液がんの一種で、造血幹細胞が分化能を保ったまま増殖能が亢進する疾患。ほぼ全ての症例にフィラデルフィア染色体という特徴的な染色体が見つかり、この染色体上にあるBCR/

ABL融合遺伝子が原因で発生する。病期は、慢性期・移行期・急性転化期に分類され、病期により症状や治療応答性が大きく異なる。BCR/ABLタンパク質のチロシンキナーゼ活性を阻害する分子標的薬の登場により、慢性期の治療効果は著しく劇的に予後が改善した。一方、急性転化期に進行すると未熟で悪性度の高い白血病細胞が増加するため重篤な症状が出現し、チロシンキナーゼ阻害薬の効果も一過性・限定的で予後は不良である。

(注4) 急性骨髄性白血病

血液がんの一種で、造血幹細胞または骨髄系多能性前駆細胞に何らかの遺伝子変異が生じ、未熟・幼若な異常細胞が増殖する疾患。遺伝子異常の違いにより、治療応答性や予後が大きく異なることが知られている。

8. 添付資料：

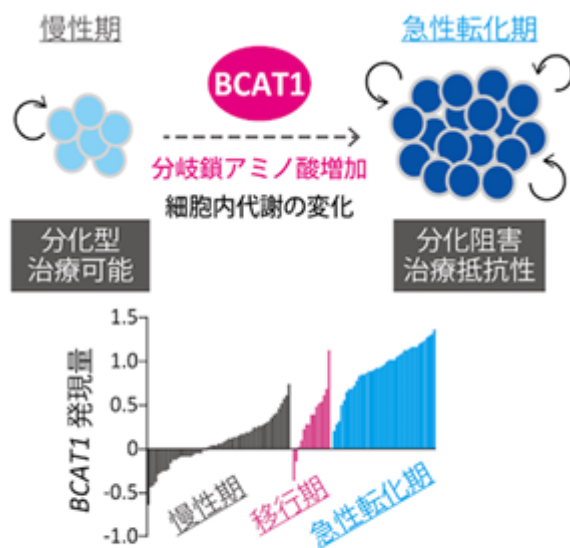


図1. 慢性骨髄性白血病におけるBCAT1遺伝子の発現と病期進行

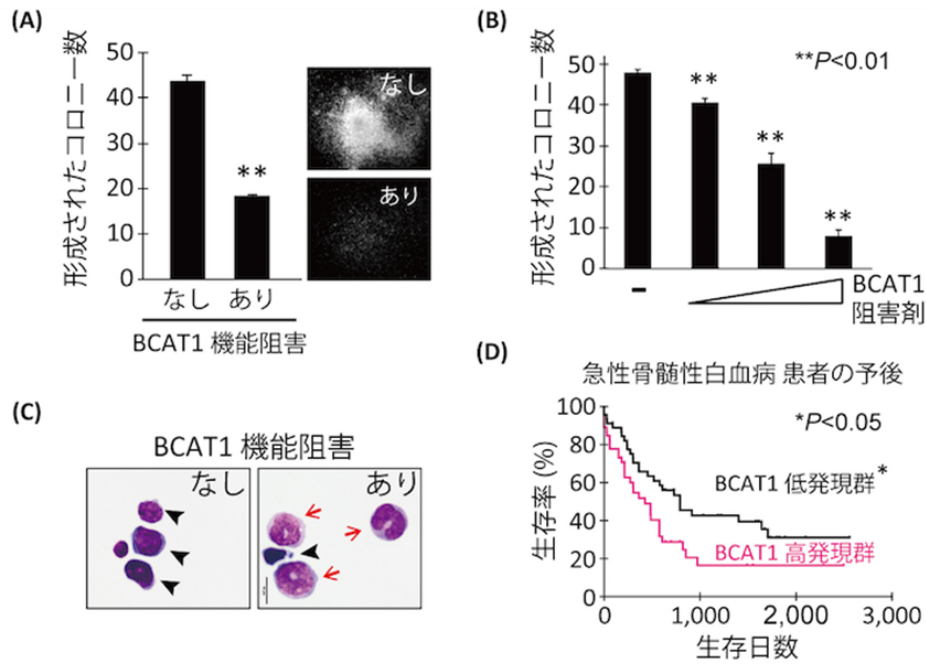


図 2. BCAT1 機能阻害のありなし、または阻害剤処理した白血病細胞のコロニー形成率 (A,B) とがん細胞の写真 (C)。矢頭は未分化細胞、矢印は分化した細胞。(D) 急性骨髄性白血病患者の予後データ。