

令和 2 年 6 月 2 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K15021

研究課題名(和文) 栄養状態を切り口とした、癌が全身の生理状態に与える悪影響の仕組みの解明

研究課題名(英文) Identification of tissues and signals responsible for cancer-mediated physiological alterations.

研究代表者

岡田 守弘 (Okada, Morihiro)

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・特別研究員

研究者番号：90638991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：癌によって生き物が死に至る際、癌が全身の生理状態に与える悪影響の実態は依然として謎が多い。そこで、ショウジョウバエを用いて、生き物はどのようにして癌で死ぬのかという根本的な問題に取り組んだ。我々は、ショウジョウバエの遺伝学的手法を駆使し、癌個体の生存に重要な組織を同定した。さらに、エネルギー産生に重要なカルニチン合成に關与する遺伝子の発現が、癌個体において顕著に低下していることを見出した。そのため、カルニチンの合成量が低下することで、がん個体が死に至っている可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで、癌が全身の代謝状態をどのように変化させ悪影響を与えているか、個体レベルで取り組んだ研究はほとんど知られていない。本研究では、癌個体の生存を制御しているシグナルを同定して、新規の知見を得た。本研究は、“生き物が癌で死ぬ理由”という長年の謎に対して一石を投じる事が出来ると考える。さらに、本研究で得られる成果は、末期の癌患者に対する食事のガイドライン作成への新たな知見となり、臨床への橋渡しの研究となる可能性を秘めている。

研究成果の概要(英文)：In contrast to the progress in the knowledge of cancer itself, the mechanism underlying cancer-mediated physiological alterations in the whole organism still remains unclear. We are tackling a fundamental question how organisms die by cancer using the fruit fly, *Drosophila melanogaster*. Using the *Drosophila* genetics, we identified the tissues which is important for survival of cancer flies. We also found that carnitine biosynthesis, which has a critical role in energy production, is negatively regulated in cancer flies, thereby regulates the life and death decision of organisms upon having cancer.

研究分野：生理学

キーワード：癌 代謝 ショウジョウバエ 栄養

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

生き物には様々な外的な変化に対して、恒常性を維持するために代謝を変化させる機構が備わっている。しかし、癌によって誘導される生理的な変化に対しては、恒常性を維持することは至難であり、最終的には個体は死に至る事が多い。これまでの多くの癌研究は、癌そのものを制御して、体から排除することを念頭に展開されてきた。このような癌研究の過程において、多くの知見が蓄積されているが、癌は依然として死因のトップであり、癌そのものを制御することの難しさが浮き彫りとなっている。この現状は、癌治療に対しては、全く新しい視点に基づいたアプローチが必要であることを示唆する。

近年、癌そのものよりも、癌によって誘導された全身の生理的な変化により、進行癌の患者の80%以上が急激に痩せ細り、呼吸不全のリスクの上昇や、化学療法に対する反応が悪くなる事例が報告されている。しかし、癌が全身の生理状態に与える悪影響の仕組みは依然として謎である。全身への影響を解析するためには個体レベルでのアプローチが不可欠であるが、そのような研究はいまだに多くはない。

2. 研究の目的

本研究では、癌が全身の生理状態に悪影響を与える仕組みの個体レベルでの解明を目指す。そして、癌によって誘導される生理的な変化に対して生き物が恒常性を維持出来ない理由を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究では、ショウジョウバエの遺伝学的手法を駆使し、癌が全身の生理状態に悪影響を与える際の作用機序、それを制御するシグナルの解明を試みる。具体的には、

(1) 与える餌の量を調節し、癌個体の代謝状態を変化させ、癌個体が死を逃れ、恒常性を維持出来る代謝の条件を探る。そして、遺伝学的手法を用いて、癌が全身の生理状態に悪影響を与える際の作用機序を明らかにする。

(2) 次に、次世代シーケンズ法を用いた網羅的解析により、癌個体において正常個体と比較して発現に顕著な変動がある候補遺伝子を同定する。

(3) さらに、RNAi スクリーニングを用いて、これら候補遺伝子の癌個体における機能解析を行う。最終的に、癌が全身の生理状態に悪影響を与える際に、それを制御するシグナルの解明を試みる。

4. 研究成果

これまでに3つの主要な成果を得た。

(1) 癌によって誘導される劣悪な生理状態に対して、死を逃れ、恒常性を維持出来る代謝の条件を探った。そして、通常の代謝の条件と比較して、癌個体の生存率が顕著に上昇する代謝の条件を発見した。さらに、遺伝学的手法を用いて組織の代謝状態を網羅的に変化させ、癌個体の生存率に重要な特定の組織を同定した。この組織の代謝状態を変化させることで、癌個体の生存率は

飛躍的に上昇した。しかし、組織の代謝状態を変化させることでがん個体の生存率は上昇するが、がん自体の大きさには影響を与えなかった。

(2) 異なる栄養条件・がんの有無といった条件のもと、次世代シーケンス法を用いた網羅的解析を駆使して、がん悪液質を制御する代謝シグナルの同定を試みた。そして、癌個体において正常個体と比較して発現に顕著な変動がある候補遺伝子を複数個同定した。中でも、カルニチン合成に関与する酵素の発現が、癌個体において顕著に低下していた。

(3) RNAi 系統を用いて、カルニチン合成に関与する遺伝子を組織特異的に抑制し、個体の生存率への影響を解析した。この遺伝子を正常個体において組織特異的に抑制した際、生存率に影響は与えなかったが、癌個体で抑制した際、生存率が顕著に低下した。そのため、がん個体の特定の組織において、カルニチン合成に関与する遺伝子の発現量が減少し、それに伴ってカルニチンの合成量が低下することで、がん個体が死に至っている可能性が示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田守弘、Sakan Yoo
2. 発表標題 生き物はどのようにして癌で死ぬのか?
3. 学会等名 日本動物学会第89回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田守弘、Sakan Yoo
2. 発表標題 癌個体におけるトレハロースの役割
3. 学会等名 第90回日本動物学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡田守弘、高野智美、Sakan Yoo
2. 発表標題 No Food, No Death: A role of insulin signaling in cancer-induced organismal death
3. 学会等名 8th RIKEN Life Science Retreat
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----