

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：17701

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2021

課題番号：20K18146

研究課題名（和文）セリン合成経路を標的とした新規膀胱癌治療の可能性とその発現機構の解明

研究課題名（英文）Targeting the Serine Synthesis Pathway as a Potential Novel Bladder Cancer Therapy and the elucidation of its Expression Mechanism

研究代表者

大迫 洋一（OSAKO, Yoichi）

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：60793354

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）：我々は以前、治療抵抗性癌において解糖系の基質をセリン合成経路へ変換するPHGDHが活性化することを同定し、治療抵抗性の獲得に代謝リプログラミングが寄与することを報告した。一方、膀胱癌の臨床統計解析において、PHGDHの発現は悪性度に相関し、更にPHGDHは独立した予後不良因子であることが判明した。そこで、膀胱癌におけるPHGDHを標的とした新規治療法の可能性の探索と同時に、PHGDHの発現機序の解明を本研究の目的とした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々は、膀胱癌細胞株を用いて、PHGDHのsi-RNAや阻害剤を投与したところアポトーシスを介した腫瘍抑制効果を実験的に示した。更にPHGDHの発現にメチル化が関係していることを初めて示した。これらの結果より、膀胱癌におけるPHGDHを標的とした新規治療の可能性とPHGDHの発現機序の一端を報告することができた。更に、当科で樹立したgemcitabine並びにcisplatin耐性膀胱癌細胞株を調べたところ、それらの耐性細胞においてPHGDHの発現が亢進していることが確認され、膀胱癌の治療抵抗性獲得に代謝リプログラミングが寄与することが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We previously identified that PHGDH, which converts glycolytic substrates to the serine synthesis pathway, is activated in treatment-resistant cancers, and we reported that metabolic reprogramming contributes to the acquisition of treatment resistance. On the other hand, in a clinical statistical analysis of bladder cancer, PHGDH expression was correlated with malignancy, and PHGDH was found to be an independent poor prognostic factor. Therefore, the purpose of this study was to elucidate the mechanism of PHGDH expression as well as to explore the possibility of novel therapeutic strategies targeting PHGDH in bladder cancer.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：膀胱癌

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌細胞における代表的な代謝リプログラミングであるワールブルグ効果は 50 年以上前に Otto Warburg が報告した現象で、癌細胞は有酸素下でもミトコンドリアの酸化的リン酸化よりも解糖系で ATP を産生する現象である。しかし、未だにこの代謝リプログラミングの真の目的、並びにメカニズムに関してもコンセンサスが得られるまでには至っていない。

2. 研究の目的

我々は以前、治療抵抗性癌において解糖系の基質をセリン合成経路へ変換する PHGDH が活性化することを同定し、治療抵抗性の獲得に代謝リプログラミングが寄与することを報告した。一方、膀胱癌の臨床統計解析において、PHGDH の発現は悪性度に相関し、更に PHGDH は独立した予後不良因子であることが判明した。そこで、膀胱癌における PHGDH を標的とした新規治療法の可能性の探索と同時に、PHGDH の発現機序の解明を本研究の目的とした。

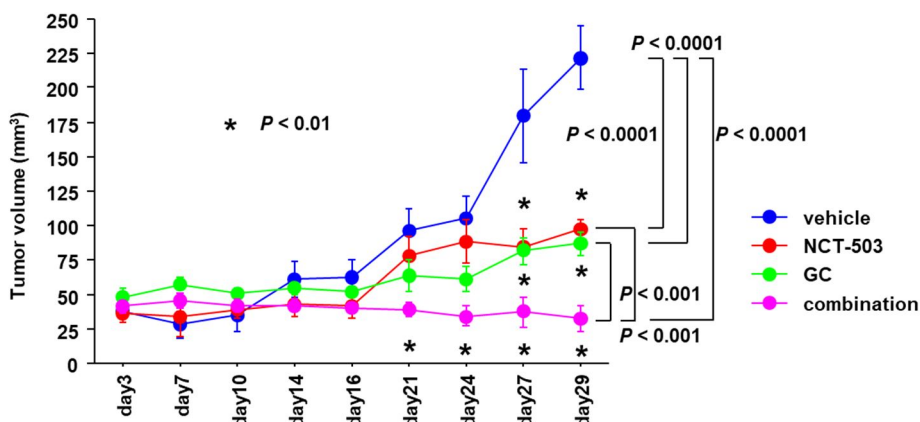
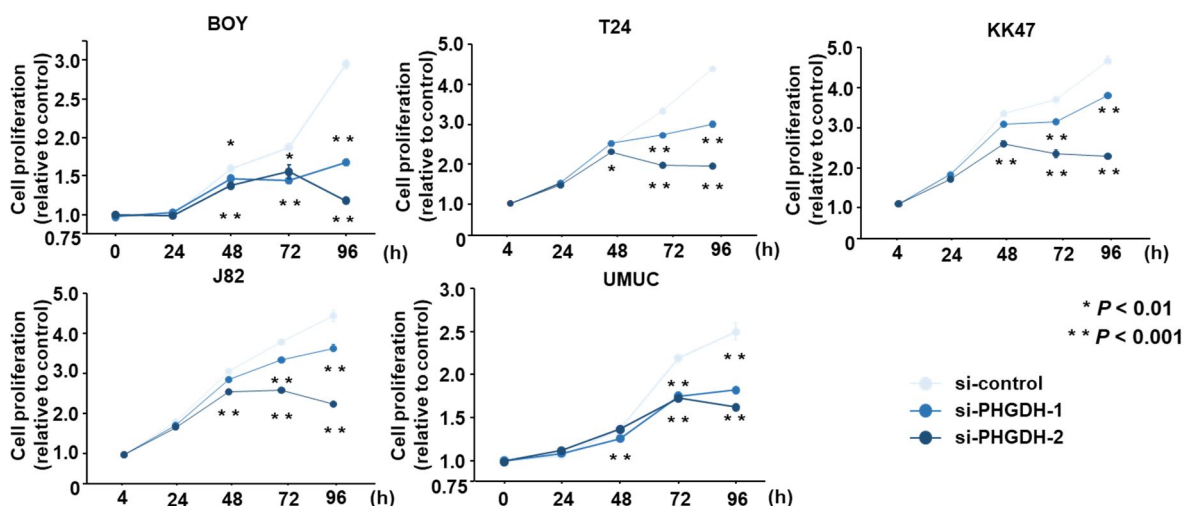
3. 研究の方法

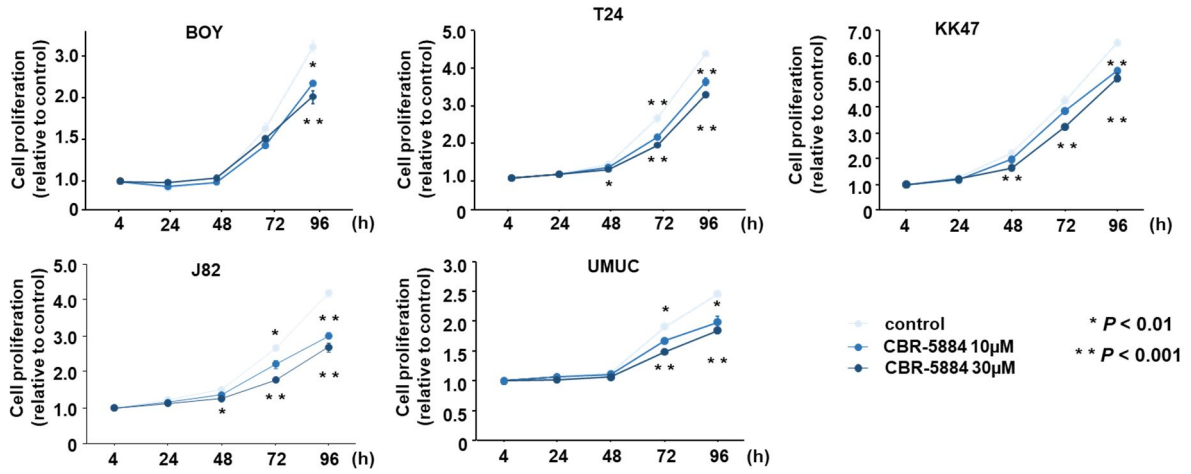
本研究では、セリン合成経路にある PHGDH を標的とした新規膀胱癌治療の可能性の探索と、PHGDH の発現機構を解明することが目的である。研究は、以下のステップで行った。

- (1) 膀胱癌臨床検体を用いた PHGDH の臨床的意義の探索
- (2) 膀胱癌における PHGDH を標的とした機能解析と PHGDH 阻害剤と GC 併用療法の可能性の検証
- (3) 膀胱癌におけるセリン合成活性化の意義の検証
- (4) メチル化に注目した PHGDH の発現機構の解明

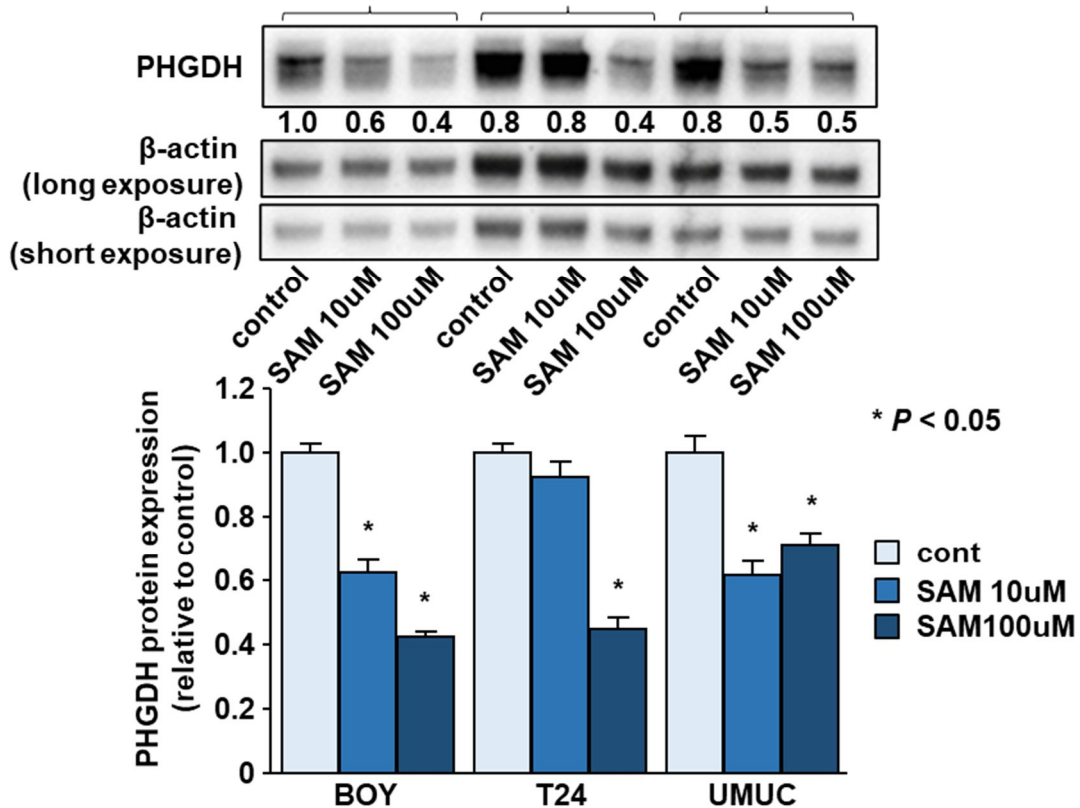
4. 研究成果

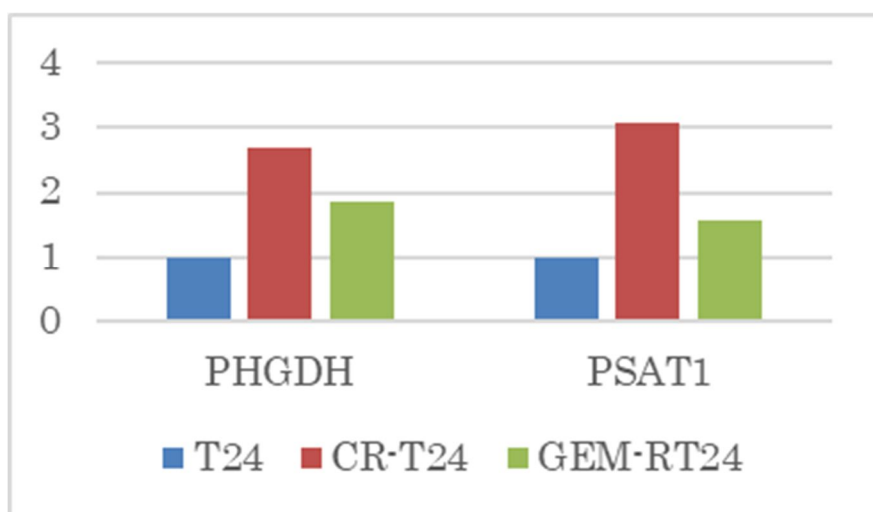
膀胱癌細胞株を用いて、PHGDH の si-RNA や阻害剤を投与したところアポトーシスを介した腫瘍抑制効果を in vitro 並びに in vivo において示した。





更に PHGDH の発現にメチル化が関係していることを初めて示した。これらの結果より、膀胱癌における PHGDH を標的とした新規治療の可能性と PHGDH の発現機序の一端を報告することができた。更に、当科で樹立した gemcitabine 並びに cisplatin 耐性膀胱癌細胞株 (CR-T24、GEM-RT24) を調べたところ、それらの耐性細胞において PHGDH の発現が亢進していることが確認され、膀胱癌の治療抵抗性獲得に代謝リプログラミングが寄与することが示唆された。





5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Yoshino Hirofumi, Enokida Hideki, Osako Yoichi, Nohata Nijiro, Yonemori Masaya, Sugita Satoshi, Kuroshima Kazuki, Tsuruda Masafumi, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki.	4. 巻 14
2. 論文標題 Characterization of PHGDH expression in bladder cancer: potential targeting therapy with gemcitabine/cisplatin and the contribution of promoter DNA hypomethylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 2190 ~ 2202
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.12697	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Okamura Shunsuke, Yoshino Hirofumi, Kuroshima Kazuki, Tsuruda Masafumi, Osako Yoichi, Sakaguchi Takashi, Yonemori Masaya, Yamada Yasutoshi, Tatarano Shuichi, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki.	4. 巻 21
2. 論文標題 EHHADH contributes to cisplatin resistance through regulation by tumor-suppressive microRNAs in bladder cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 48
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12885-020-07717-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Tamai Motoki, Tatarano Shuichi, Okamura Shunsuke, Fukumoto Wataru, Kawakami Issei, Osako Yoichi, Sakaguchi Takashi, Sugita Satoshi, Yonemori Masaya, Yamada Yasutoshi, Nakagawa Masayuki, Enokida Hideki, Yoshino Hirofumi.	4. 巻 16
2. 論文標題 microRNA-99a-5p induces cellular senescence in gemcitabine-resistant bladder cancer by targeting SMARCD1	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Molecular Oncology	6. 最初と最後の頁 1329-1346
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/1878-0261.13192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡村 俊介, 吉野 裕史, 大迫 洋一, 黒島 和樹, 鶴田 雅史, 榎田 英樹, 中川 昌之.
2. 発表標題 シスプラチン耐性膀胱癌に対する治療標的型microRNAと標的遺伝子の探索
3. 学会等名 第108回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉野裕史, 大迫洋一, 鶴田雅史, 黒島和樹, 岡村俊介, 榎田英樹, 中川昌之.
2. 発表標題 PHGDHを標的とした新規膀胱癌治療の可能性とその発現機構の解明
3. 学会等名 第30回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2021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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------