

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07102

研究課題名(和文) 肥満誘導性がんにおけるオルガネラ相互作用の解析

研究課題名(英文) mTORC1-dependent control of mRNA translation in liver cancer

研究代表者

森田 斉弘 (Morita, Masahiro)

熊本大学・生命資源研究・支援センター・客員教授

研究者番号：50549475

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、肥満がどのようにがんの発症・進展に影響を与えるのか、分子レベルで解明することが目的である。栄養センサーmTORC1が、がん細胞のエネルギーバランス維持に重要であることを明らかにし、ポリソームプロファイリングとRNA-seq解析により、がん部で活性化したmRNA群を特定した。その解析から、「エネルギーバランス維持のためのmRNA翻訳の動的変化」という新たな概念を提唱し、肥満関連がん発症機構の解明に大きく貢献した。期間中には、Cell Metabolism誌に最終責任著者として論文を発表し、その他のハイインパクトジャーナルに共著論文を発表するなど、大きな成果を挙げることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、肥満ががんの発症・進展に与える影響を分子レベルで解明し、「エネルギーバランス維持のためのmRNA翻訳の動的変化」という新たな概念を提唱することで、肥満関連がんの発症メカニズムを解明した。この成果は、新たな治療標的の創出、早期診断・治療法の開発、予防法の開発、公衆衛生政策の策定など、肥満関連がん対策の様々な側面に貢献することが期待される。更なる研究開発を通して、肥満関連がんという深刻な課題克服に貢献していくことが重要である。

研究成果の概要(英文)：This research project aimed to elucidate the molecular mechanisms underlying the impact of obesity on cancer development and progression. We demonstrated that the nutrient-sensing mTORC1 pathway plays a crucial role in maintaining energy balance in cancer cells. Employing polysome profiling and RNA-seq analysis, we identified mRNAs translationally activated in tumors. This analysis led to the proposal of a novel concept, "dynamic changes in disease mRNA translation for protein homeostasis maintenance," which significantly contributed to unraveling the mechanisms of obesity-associated cancer development. During the grant period, we published a corresponding-author paper in Cell Metabolism and co-authored articles in high-impact journals such as Science Advances, Aging Cell, and Hepatology.

研究分野：mRNA翻訳

キーワード：がん mRNA翻訳

1. 研究開始当初の背景

過食によって引き起こされる肥満は、糖尿病や心筋梗塞のリスクを高めるだけでなく、様々ながんの発症率も高めることが報告されている。特に肝臓においては、過剰な栄養によって脂肪肝が誘導され、それがNASHと呼ばれる慢性肝炎、そして肝硬変・肝がんへと発展することが知られている。これまで、過剰な栄養に伴う肝細胞の代謝の高まりが、脂質合成・ER ストレスを高め、それに伴う炎症反応の亢進が発がんを促進する可能性が示唆されていた。しかしながら、がん細胞内におけるER ストレスや炎症を促進する分子機構については不明な点が多かった。肥満関連がんを抑制するためにもその発症の分子機構の解明が重要である。

これまでに申請者は、ミトコンドリアの機能が、栄養素のセンサーである mTORC1 シグナル伝達経路によって制御されることを明らかにしてきた。mTORC1 シグナル経路は、インスリンといった細胞外刺激や、アミノ酸や糖といった細胞内の栄養素によって活性化され、タンパク質合成などの同化代謝を亢進し、オートファジーといった異化代謝を抑制する。タンパク質合成は、細胞において最もエネルギーを消費する過程の一つであり、細胞における ATP 総消費量の 20~30%を占めると考えられている。申請者は、mTORC1 シグナル伝達経路が、翻訳因子である eIF4E 結合タンパク質(4E-BP)を介してミトコンドリアの動態に関わるタンパク質の mRNA 翻訳を活性化することにより、ミトコンドリア活性を促進しエネルギー産生能を活性化することを明らかにしてきた。このことは、細胞増殖が活発ながん細胞においては、娘細胞の形成に必要とされる新規タンパク質の合成が盛んに行われていると同時に、ミトコンドリアが活性化されることによりタンパク質合成に必要とされるエネルギーが産生され、エネルギーバランスが維持されていることを示している。しかしながら、個体がんにおいてこのようなエネルギーバランスを維持するためのオルガネラ制御が培養細胞の実験系と同様に起きているのか、また個体がんの発症に重要な役割を果たしているのかといった点などが未解明であった。

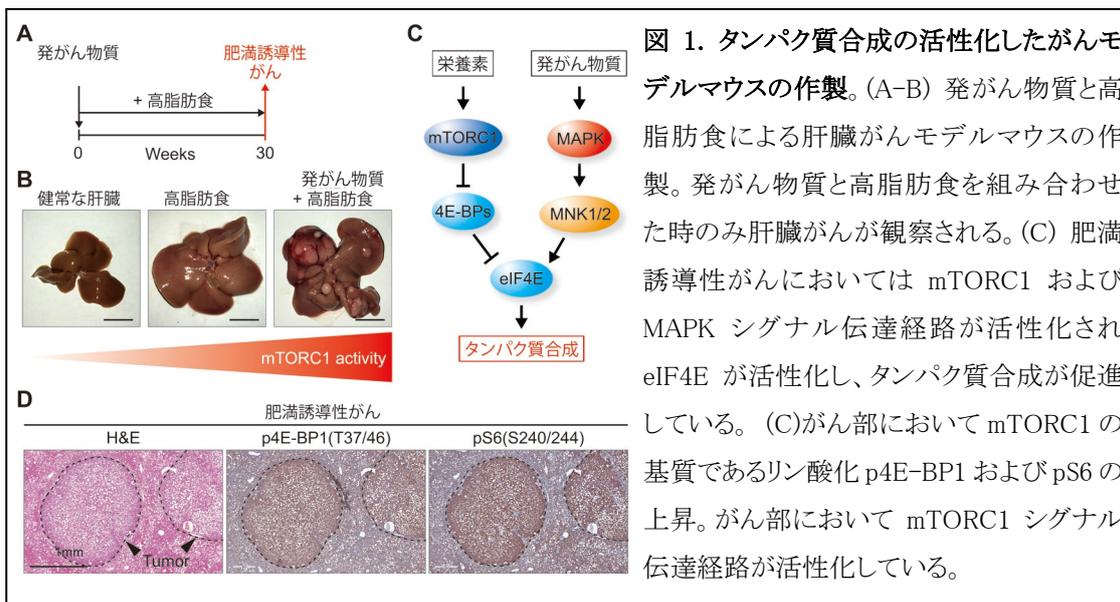
2. 研究の目的

本研究課題では、肥満がどのようにがんの発症・進展に影響を与えるのか、分子レベルで解明することを目的とした。更に、がんの可逆的代替代謝経路を標的とするキナーゼ阻害剤(KI)とビグアナイド系薬剤(フェンホルミン)の併用が、薬剤反応性の低いがんや薬剤抵抗性獲得したがんへの新たな治療法につながる可能性を示すことを目的としている。

3. 研究の方法

(1) タンパク質合成の亢進した肝臓がんマウスモデルの導入

がん細胞増殖時におけるタンパク質合成の役割を明らかにするために、タンパク質合成を刺激する mTORC1・MAPK シグナル伝達経路が活性化している肥満誘導性肝臓がんのモデルマウスを導入した(図 1A-D)。実験により、がん部において mRNA 翻訳が活性化していることが明らかとなった(図 2A-B)。更に、mTOR 阻害剤である Ink128 が、がんを縮小することが示され、Ink128 は mRNA 翻訳活性の指標となるポリソームの量を減少させ、タンパク質合成を抑制していることが示された(図 2C-G)。以上の結果は、がん発症時において mTORC1 が活性化することによるタンパク質合成の亢進が、がんの発生・進展に重要であることが示唆している。



(2) 4E-BP/eIF4E 経路の肝臓がんにおける重要性の解明

更に、がん発生におけるタンパク質合成の重要性を明らかにするために、mTORC1 の下流でタンパク質合成を抑制する 4E-BP の遺伝子欠損マウスにおいて肥満誘導性肝臓がんを誘導した。結果、4E-BP 遺伝子欠損においてタンパク質合成がより促進し、がんが促進されていることが明らかとなった(図 2C-G)。重要なことに、mTORC1 阻害剤 Ink128 は 4E-BP 遺伝子欠損マウスにおいてがんを縮小させることができなかった(図 2C-G)。以上の結果から、がん組織においてリボソームはミトコンドリア周囲でエネルギーを供給されながら mRNA 翻訳を行い、エネルギーバランスが維持されていることが明らかとなった。

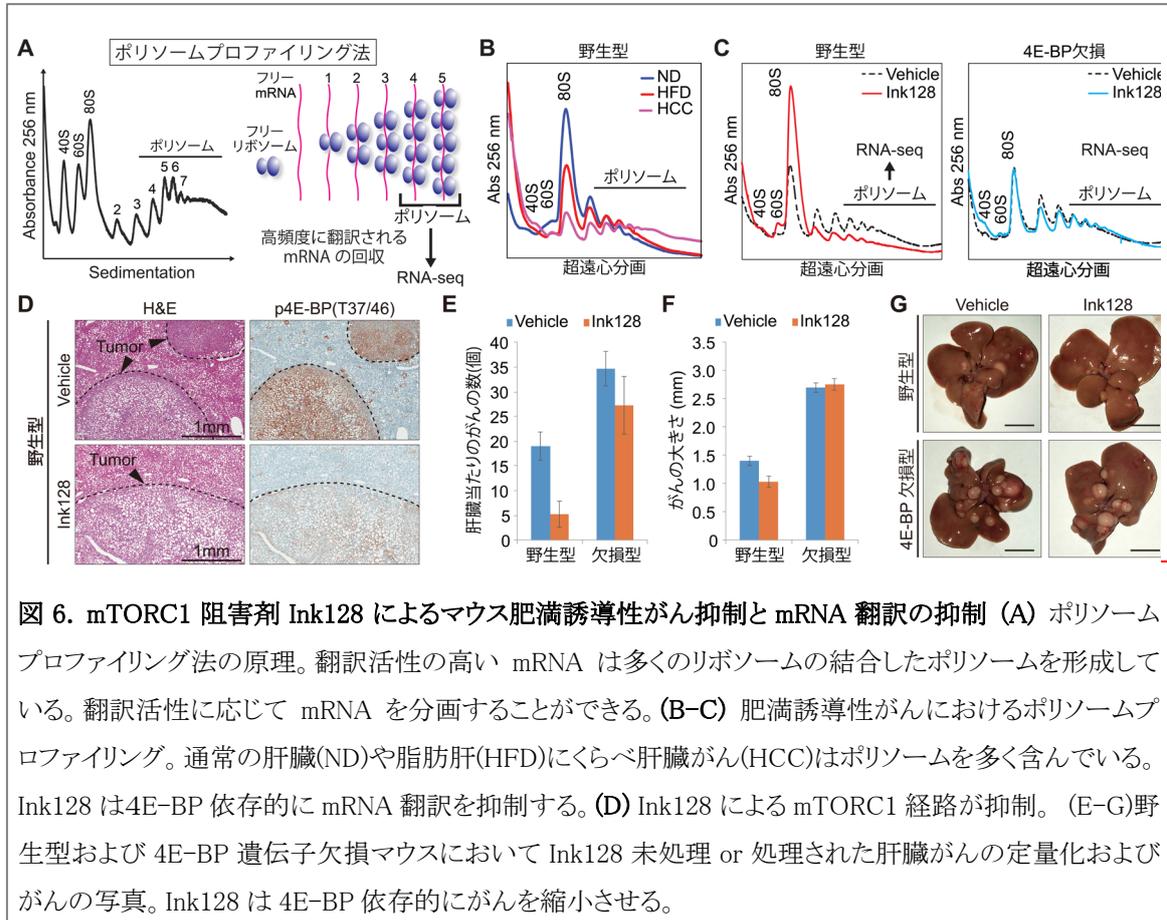


図 6. mTORC1 阻害剤 Ink128 によるマウス肥満誘導性がん抑制と mRNA 翻訳の抑制 (A) ポリソームプロファイリング法の原理。翻訳活性の高い mRNA は多くのリボソームの結合したポリソームを形成している。翻訳活性に応じて mRNA を分画することができる。(B-C) 肥満誘導性がんにおけるポリソームプロファイリング。通常の肝臓(ND)や脂肪肝(HFD)にくらべ肝臓がん(HCC)はポリソームを多く含んでいる。Ink128 は 4E-BP 依存的に mRNA 翻訳を抑制する。(D) Ink128 による mTORC1 経路が抑制。(E-G)野生型および 4E-BP 遺伝子欠損マウスにおいて Ink128 未処理 or 処理された肝臓がんの定量化およびがんの写真。Ink128 は 4E-BP 依存的にがんを縮小させる。

(3) リボソームプロファイリング法によるがんにおいて翻訳活性化されている標的 mRNA の探索

mRNA 翻訳を阻害する mTORC1 阻害剤ががんを抑制していることから、がん組織においてリボソームが活性化していることが示唆される。本目的では、がん部においてより翻訳活性化されている mRNA 群をリボソームプロファイリング法を用いて同定する(図 3A)。翻訳活性化されている mRNA は多くのリボソームが結合したポリソームという状態を形成している。2009 年に初めて報告されたリボソームプロファイリング法では、RNA 分解酵素処理によりリボソームに結合している RNA 断片 (ribosome-protected fragment; RPF) を作製する。RPF をサイズによって単離し、その RNA 量を RNA-seq によって定量化することにより、個々の mRNA の翻訳量を網羅的に定量化することができる。がん部および非がん部においてリボソームプロファイリング法を行うことにより、がん部で翻訳活性化している mRNA 群を単離し、それらの mRNA 群を小胞体で翻訳される mRNA に共通するシグナル配列を持っているかどうかで分類する。我々の研究により、がん部では ER に取り込まれるタンパク質の mRNA 翻訳がより活性化していることが明らかとなった(図 3B)。

(4) がん部における ER ストレスの探索

上記の結果より、がん部においては ER に取り込まれるタンパク質の mRNA 翻訳がより活性化していることが明らかとなった。本目的では、ER ストレスの状態をがん部と非がん部で比較する。我々の実験により、ER ストレスのマーカーであるリン酸化 p-eIF2a や BiP・CHOP・XBP1 発現の上昇ががん部に特異的に確認された(図 4A-C)。これらの ER ストレスのマーカーは、mTOR 阻害剤である Ink128 によって抑制され、この抑制は mTORC1-4E-BP-eIF4E に依存的であることが明らかとなった(図 4D)。以上の結果より、がん部における mTORC1 依存的なリボソームによるタンパク質合成促進によって、ER ストレスが引き起こされることが示唆された。

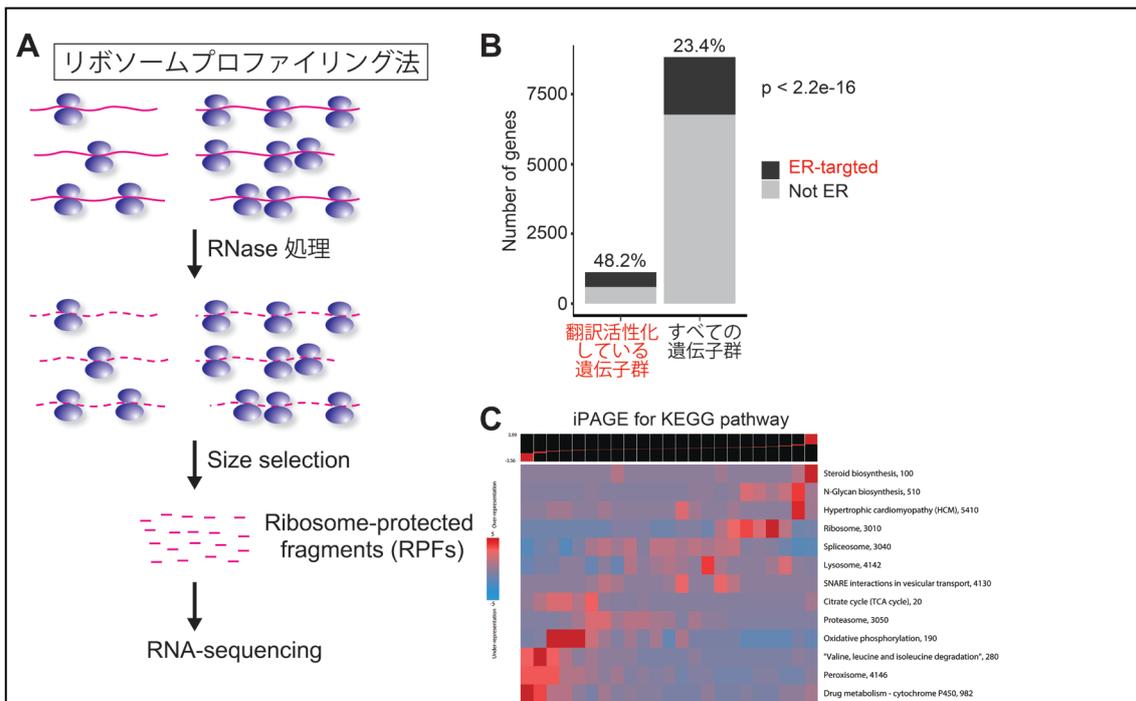


図 3. リボソームプロファイリング法の説明およびその結果。(A) リボソームプロファイリング法の原理。RNA 分解酵素処理によりリボソームに結合している RNA 断片 (ribosome-protected fragment; RPF) を作製する。RPF をサイズによって単離し、その RNA 量を RNA-seq によって定量化することにより、個々の mRNA の翻訳量を網羅的に定量化することができる。(B) がん部・非がん部におけるリボソームプロファイリングの結果。がんににおいては 1200 個の mRNA 群の翻訳が活性化しており、その内の 48% が ER に取り込まれる mRNA をコードしている。(C) がん部において翻訳活性化している mRNA 群におけるパスウェイ解析。ER に取り込まれるような脂質代謝やタンパク質プロセッシングに関わる mRNA 群の翻訳ががんで活性化している。

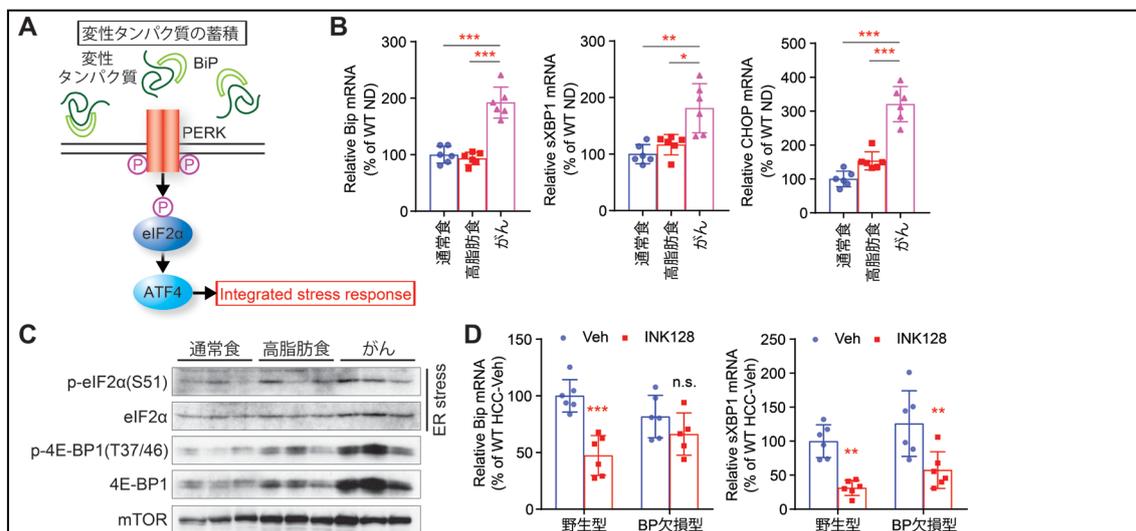


図 4. がんにおける ER ストレス誘導および翻訳阻害剤 Ink128 によるその抑制。(A) 変性タンパク質蓄積による ER ストレス経路の活性化。(B-C) 通常の肝臓・脂肪肝・がん部における ER ストレスマーカー (eIF2 α リン酸化・BiP・sXBP1・CHOP) の上昇。(D) ER ストレスマーカーの発現量が Ink128 によって 4E-BP1 欠損型でなく野生型でのみ抑制される。

4. 研究成果

本研究課題では、栄養センサー mTORC1 が、がん細胞のエネルギーバランス維持に重要であることを明らかにし、ポリソームプロファイリングと RNA-seq 解析により、がんで活性化した mRNA

群を特定した。その解析から、エネルギーバランス維持のための mRNA 翻訳の動的変化という新たなモデルを提唱し、肥満関連がん発症機構の解明に大きく貢献した。期間中には、Cell Metabolism 誌に最終責任著者として論文を発表し、Science Advances、Aging Cell、Hepatology などのハイインパクトジャーナルに共著論文を発表するなど、大きな成果を挙げることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Katsumura Sakie, Siddiqui Nadeem, Goldsmith Michael Rock, Cheah Jaime H., Fujikawa Teppei, Minegishi Genki, Yamagata Atsushi, Yabuki Yukako, Kobayashi Kaoru, Shirouzu Mikako, Inagaki Takeshi, Huang Tim H.-M., Musi Nicolas, Topisirovic Ivan, Larsson Ola, Morita Masahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Deadenylase-dependent mRNA decay of GDF15 and FGF21 orchestrates food intake and energy expenditure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 564 ~ 580.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2022.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Adjei Mosi Jennifer, Sun Qing, Smithson Steven Blake, Shealy Gavyn Lee, Amerineni Krupa Dhruvitha, Liang Zerong, Chen Hanqing, Wang Mei, Ping Qinggong, Han Jingyan, Morita Masahiro, Kamat Amrita, Musi Nicolas, Zang Mengwei	4. 巻 Online
2. 論文標題 Age dependent loss of hepatic SIRT1 enhances NLRP3 inflammasome signaling and impairs capacity for liver fibrosis resolution	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Aging Cell	6. 最初と最後の頁 13811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/accel.13811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Li Guannan, Chen Hanqing, Shen Feng, Smithson Steven Blake, Shealy Gavyn Lee, Ping Qinggong, Liang Zerong, Han Jingyan, Adams Andrew C., Li Yu, Feng Dechun, Gao Bin, Morita Masahiro, Han Xianlin, Huang Tim H., Musi Nicolas, Zang Mengwei	4. 巻 Publish Ahead of Print
2. 論文標題 Targeting hepatic serine-arginine protein kinase 2 ameliorates alcohol-associated liver disease by alternative splicing control of lipogenesis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Hepatology	6. 最初と最後の頁 1097
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/HEP.0000000000000433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Katsumura Sakie, Siddiqui Nadeem, Goldsmith Michael Rock, Cheah Jaime H., Fujikawa Teppei, Minegishi Genki, Yamagata Atsushi, Yabuki Yukako, Kobayashi Kaoru, Shirouzu Mikako, Inagaki Takeshi, Huang Tim H.-M., Musi Nicolas, Topisirovic Ivan, Larsson Ola, Morita Masahiro	4. 巻 34
2. 論文標題 Deadenylase-dependent mRNA decay of GDF15 and FGF21 orchestrates food intake and energy expenditure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cell Metabolism	6. 最初と最後の頁 564 ~ 580.e8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cmet.2022.03.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Xu Guogang, Quan Songhua, Schell Joseph, Gao Yucheng, Varmazyad Mahboubeh, Sreenivas Prethish, Cruz Diego, Jiang Haiyan, Pan Meixia, Han Xianlin, Palavicini Juan Pablo, Zhao Peng, Sun Xiaoli, Marchant Erik D., Rasmussen Blake B., Li Guannan, Katsumura Sakie, Morita Masahiro, et al	4. 巻 10
2. 論文標題 Mitochondrial ACS1-K635 acetylation knock-in mice exhibit altered metabolism, cell senescence, and nonalcoholic fatty liver disease	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Science Advances	6. 最初と最後の頁 Epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1126/sciadv.adj5942	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計15件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Targeting decay of hepatokines mRNAs to control food intake and energy expenditure and treat metabolic syndrome
3. 学会等名 Invited seminar at the Cellular & Integrative Physiology Seminar, UTHSCSA (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-talk between mTOR, mRNA translation, and mitochondrial dynamics in cancer
3. 学会等名 Invited seminar at the Center for Mitochondrial Medicine (CMM) Research, UTHSCSA (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Targeting degradation of hepatokine mRNAs for the treatment of metabolic syndrome
3. 学会等名 Invited seminar at the Department of Pharmacology, UTHSCSA (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masahiro Morita, Mariko Okada
2. 発表標題 Unveiling Organelle Dynamics in Cancer through Mathematical Models
3. 学会等名 WPI-PRIME international symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-talk between mTORC1, mRNA translation, and energy metabolism in cancer
3. 学会等名 University of Tokyo Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-Talk Between mTORC1, mRNA Translation, and Energy Metabolism in Cancer
3. 学会等名 WPI-PRIME Osaka University Seminar (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 mRNA translation governs organisms and diseases
3. 学会等名 MBSJ 2023 Conference (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Sakie Katsumura, Masahiro Morita
2. 発表標題 Deadenylase-dependent mRNA decay of hepatokines controls food intake and energy expenditure
3. 学会等名 EMBO Workshop Eukaryotic RNA turnover and viral biology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Targeting mRNA degradation for the treatment of metabolic syndrome
3. 学会等名 2023 Annual San Antonio Drug Discovery Symposium (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Orchestrating inter-organ communication and treating metabolic syndrome by targeting mRNA decay of hepatokines
3. 学会等名 Waseda University (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 mRNA decay of hepatokines orchestrates inter-organ communication to regulate food intake and energy expenditure
3. 学会等名 第45回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 mRNA decay of hepatokines orchestrates inter-organ communication to regulate food intake and energy expenditure
3. 学会等名 OIST (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-talk between mTOR, mRNA translation, and energy metabolism in cancer
3. 学会等名 招待セミナー (University of Texas Southwestern Medical Center) (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Masahiro Morita
2. 発表標題 Cross-talk between mTOR, mRNA translation, and mitochondrial dynamics in cancer
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Sakie Katsumura, Masahiro Morita
2. 発表標題 Translational control of IRFs through 4E -BPs stimulates macrophage polarization in adipose tissues
3. 学会等名 第44回日本分子生物学会年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Sakie Katsumura, Masahiro Morita	4. 発行年 2023年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 223
3. 書名 実験医学増刊：神経が司る代謝・炎症制御と生体恒常性	

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://scholar.google.co.jp/citations?user=yFXA91UAAAAJ&hl=ja

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
---------	---------

カナダ	McGill University	Queen's University		
スウェーデン	Karolinska Institute			
米国	University of Texas Health Science	University of Texas Southwestern	Massachusetts Institute of Technology	他3機関
英国	University of Cambridge			