

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：87105

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09541

研究課題名（和文）次世代プロテオミクスによる神経膠芽腫浸潤・増殖関連タンパクとバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Explore the invasion- or proliferation-related protein and biomarkers in glioblastoma using next-generation proteomics

研究代表者

中溝 玲 (Nakamizo, Akira)

独立行政法人国立病院機構九州医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・客員研究員

研究者番号：80529800

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ヒト臨床サンプルにおいて、膠芽腫では正常脳と比較してpyrimidine synthesis pathwayとserine synthesis pathwayの活性が有意に上昇していた。Nucleotide synthesisに關与するenzymeの中では、NME1, RRM1, RRM2B, NT5C3 が膠芽腫で有意に発現が上昇していた。Serine synthetic pathwayでは、SHMT2とPSPHの発現が有意に上昇していたのに対して、その上流の酵素であるPSAT1は downregulateしており、PHGDHの発現は Negativeとの有意な差は見られなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

GSE16011 glioma patients datasetとTCGA glioblastoma patients datasetにおいてSerine synthesis pathwayの活性はいずれのdatasetにおいても poor outcomeに關連しており、この経路の抑制は膠芽腫に対する新たな治療戦略となりうる。Nucleotide synthesisの活性に關連するNME1, RRM1, RRM2B, NT5C3、およびSerine synthesis pathwayの活性に關連するSHMT2とPSPHは、膠芽腫に対する新たな治療戦略のターゲットとなる可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In human clinical samples, the activities of pyrimidine synthesis pathway and serine synthesis pathway were significantly upregulated in glioblastoma compared to normal brain. In the serine synthetic pathway, the expression of SHMT2 and PSPH were significantly upregulated, whereas its upstream enzyme PSAT1 was downregulated in glioblastoma.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：膠芽腫 セリン合成経路 ピリミジン合成経路 SHMT2 PSPH

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膠芽腫に対する治療は摘出術、放射線化学療法の併用が広く行われているが、生存期間は未だに 14.6 から 21 ヶ月にとどまっている。膠芽腫に特異的な代謝経路は十分に解明されておらず、膠芽腫において活性が上昇し正常細胞の生存には不可欠ではない代謝経路が同定されれば、他の癌腫と同様に代謝アプローチは膠芽腫に対する有効な治療ターゲットとなりうる。近年、大規模な標的プロテオミクスプラットフォームである iMPAQT (in vitro proteome-assisted multiple reaction monitoring (MRM) for protein absolute quantification) が登場し、タンパク質の存在量をグローバルに同時測定することが可能になった。さらに、このようなポストゲノムデータを個々の生体分子よりも高いレベルで解釈するために、パスウェイ解析ウェブインターフェース IMPaLA (integrated molecular pathway-level analysis) が開発された。これにより 12 のデータベースからあらかじめアノテーションされた 4813 のパスウェイを用いて過剰発現や濃縮解析を行うことが可能となった。

2. 研究の目的

ヒト臨床サンプルから摘出した膠芽腫における蛋白の定量を iMPAQT を用いて網羅的に行ない、膠芽腫で特異的に活性が上昇している代謝経路を IMPaLA を用いて同定することを目的とした。

3. 研究の方法

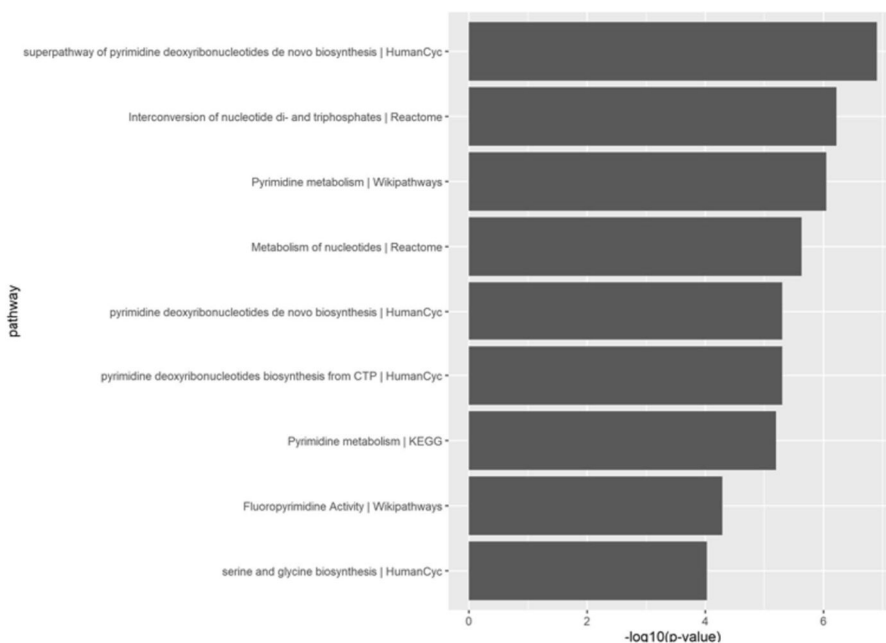


5名の膠芽腫患者に対して開頭腫瘍摘出術を行った際に得られた標本を用いた。

- (i) ほぼ正常脳
- (ii) 腫瘍外側
- (iii) 腫瘍辺縁部
- (iv) 腫瘍中心部

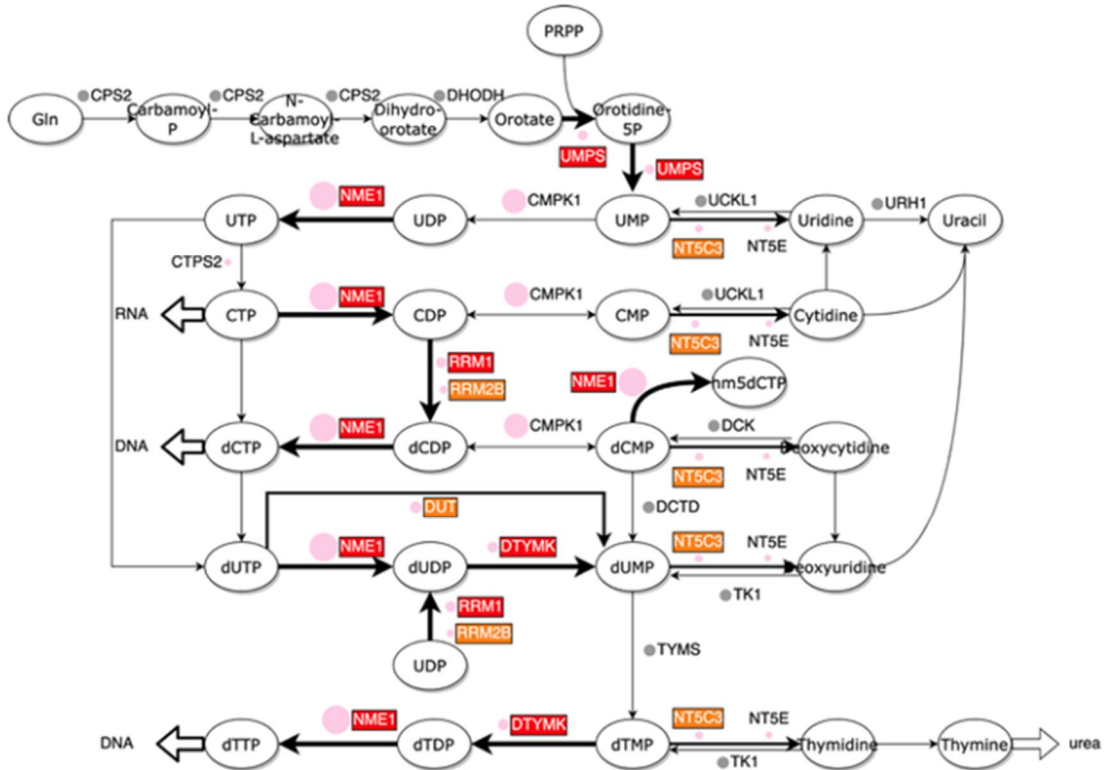
上記に分けて sampling を行ない、術中の 5-ALA の発光、病理学的所見に応じて、Positive/ Border/ Negative の 3 群にわけ、Positive と Negative の比較を行った。

4. 研究成果



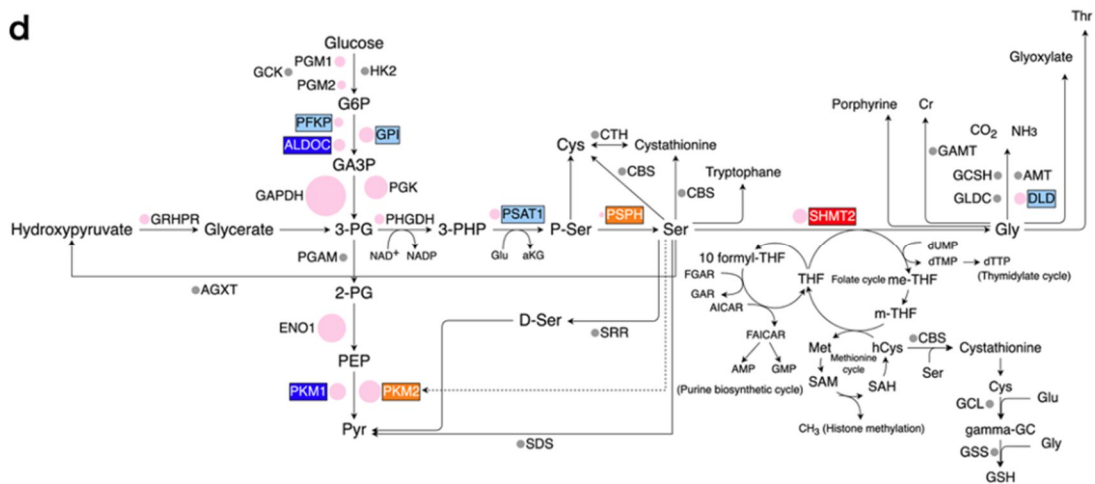
Positive では Negative と比較してピリミジン合成経路とセリン合成経路の活性が上昇してい

た。

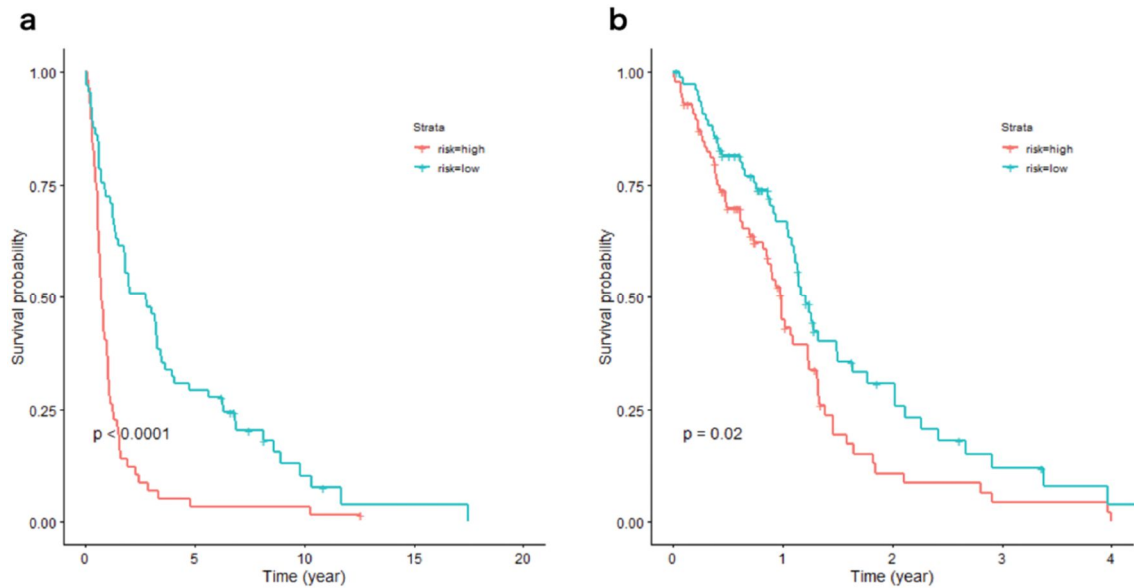


Positive では Nucleotide synthesis に関する enzyme のうち、NME1, RRM1, RRM2B, NT5C3 の活性が上昇していた。

d



Serine synthetic pathway では、SHMT2 と PSPH の発現が有意に上昇していたのに対して、その上流の酵素である PSAT1 は downregulate しており、PHGDH の発現は Negative との有意な差は見られなかった。



GSE16011 glioma patients dataset (a)とTCGA glioblastoma patients dataset(b)において serine synthesis pathway に関与する7つの遺伝子を用いて survival Analysisを行った。Serine synthesis pathway の活性はいずれの dataset においても poor outcome に相関していた。

以上より、これらの pathway に関連する上記の enzyme は、膠芽腫に対する新たな治療戦略のターゲットとなる可能性が示唆された。

これらの結果を、Scientific Reports. 2022 Sep 29;12(1):16277. doi: 10.1038/s41598-022-20613-w. に発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nakamizo Akira, Miyamatsu Yuichiro, Hirose Haruka, Amano Toshiyuki, Matsuo Satoshi, Fujiwara Minako, Shimamura Teppei, Yoshimoto Koji	4. 巻 12
2. 論文標題 Metabolic remodeling of pyrimidine synthesis pathway and serine synthesis pathway in human glioblastoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16277
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-20613-w	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 該当する

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	天野 敏之 (Amano Toshiyuki) (70448413)	独立行政法人国立病院機構九州医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・脳神経外科医長 (87105)	
研究分担者	松尾 諭 (Matsuo Satoshi) (80734938)	独立行政法人国立病院機構九州医療センター（臨床研究センター）・その他部局等・脳神経外科 客員臨床研究員 (87105)	

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