

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20H03451

研究課題名（和文）がん起因する多臓器の代謝異常を制御する新しい宿主因子の病態機能解析

研究課題名（英文）Studies on host factors that underlie cancer-dependent multi-organ metabolic abnormalities

研究代表者

河岡 慎平（KAWAOKA, Shinpei）

京都大学・医生物学研究所・特定准教授

研究者番号：70740009

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,500,000円

研究成果の概要（和文）：代表者は、がんが宿主に与える影響の全体を「がん起因する宿主の病態生理」と捉え、その全体像やメカニズムを解明することを目指している。本研究においては、がんが、遠隔にある肝臓の空間的遺伝子発現パターンを攪乱することを明らかにした（Commun.Biol., 2023）。また、がんが肝臓におけるニコチンアミドメチル基転移酵素（NNMT）経路を活性化し、尿素回路、ひいては全身の異常を引き起こすこともわかった（Nat. Commun., 2022）。NNMTの代謝調節機能の一端も明らかにした（J. Biochem., 2023）。以上、がん起因する代謝異常の機序に関する研究が進展した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん起因する宿主の病態生理は臨床的にはがん悪液質として知られる。がん悪液質が患者に与える影響は甚大で、生活の質やがん治療の効率が著減する。就労が妨げられることによって経済毒性も生じる。以上のことから、がん悪液質の解決は、極めて重要な課題であると考えている。一方、現時点ではがん悪液質を強力に制御する方法は存在しない。がん悪液質の全体像およびメカニズムについて、不明な点が多すぎるからだと考えられる。本研究は、がんによって宿主の細胞や臓器に起こる異常のメカニズムを明らかにするものである。本成果によって、がん悪液質を制御するにはどうすれば良いかという課題を解決する足がかりが得られたと考えている。

研究成果の概要（英文）：The principal investigator has been trying to understand the whole picture and mechanisms of "host pathophysiology in cancers." In this study, we found that cancers remotely rewire spatial gene expression patterns in the liver (i.e., liver zonation)(Vandenbon et al., Commun.Biol., 2023). We also found that solid cancers increase the expression of nicotinamide-N-methyltransferase (NNMT), which results in abnormalities in the urea cycle and systemic behaviors (Mizuno et al., Nat. Commun., 2022). Furthermore, we uncovered a mechanism for how NNMT regulates metabolism in AML12 cells (Yoda et al., J. Biochem., 2023). In summary, we revealed mechanisms underlying host pathophysiology in cancers in light of host factors.

研究分野：がん悪液質

キーワード：がん悪液質 代謝 マルチオミクス ニコチンアミドメチル基転移酵素 NNMT 肝臓 ゾネーション

様式 C-19, F-19-1 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

がん医療の進歩は目覚ましいが、多臓器転移などにより根治を望めないがん患者の数は依然として多い。国立がん研究センターの統計では、2017年(注:申請年度)、我が国において、37万人ががんで亡くなった。つまり、37万人以上が根治不能ながんと共存を余儀なくされていた。

がんが根治不能と判断された場合、がん起因する体調不良をできるだけ長期間おさえこむことが重要である。不調さえ生じなければ、就労を維持するなど、それまで通りの社会生活を継続できる。このことは、患者の生きる希望を増すという意味でも重要である。また、年単位での抑制が実現すれば、その間に新しいがん治療薬が登場する可能性もある。

しかし、現時点では、がんにより個体に生じる不調を強力に抑制する方法はない。不調の全体像やメカニズムがよくわかっておらず、抑制すべき標的さえ明確でないからだ。がんの根治は人類の悲願ではあるが、現実には根治不能がん患者の数は多く、高齢化にともない、がん患者はさらに増える。以上に鑑み、「がんを根治できない場合でも長い期間不調を生じさせない」ことを目指すような研究も積極的に推進することが必要であると考えられる。

申請者は、担がんマウスモデルやゼブラフィッシュを用いて、がん起因する宿主の病態生理の全体像を捉えることを目指している。本研究の申請時においては、乳がんマウスモデルの肝臓で概日リズムが攪乱されること(Hojo et al., *Oncotarget*, 2017)、ゼブラフィッシュの腸の腫瘍が肝臓のコレステロール代謝を攪乱して炎症を引き起こすこと(Enya et al., *Dis. Model Mech.*, 2018)などを発表していた。その過程で、担がんマウスの肝臓や脂肪でニコチンアミドメチル基転移酵素(NNMT)の発現が変動することに気がついた。NNMTはS-アデノシルメチオニンからニコチンアミドへのメチル基をうつし、メチルニコチンアミドとS-アデノシルホモシステインを生成する酵素である。この発見に立脚し、がん起因する多臓器の代謝異常におけるNNMTの病態生理的意義を明らかにしようとしたのが本研究である。

## 2. 研究の目的

研究当初は、NNMTの欠失が脂肪や肝臓の代謝異常を緩和し、生命予後を改善するメカニズムを解明することを目指した。また、NNMTとその基質・生成物を、がん患者の不調に関する医療に応用するための橋渡し研究も計画した。NNMTは肥満やがん関連繊維芽細胞の機能に関わる重要な因子であるが(Kraus et al., *Nature* 2014; Eckert et al. *Nature*, 2018)、本研究が、NNMTが担がん個体の代謝異常(脂質代謝やウレア回路)に関わることを示すはじめての研究になると考えた。また、一般に、疾患病態の研究は、単一臓器にのみ着目するものが多い。本研究の特色は、がんが治らずとも宿主の恒常性を維持する、という新しい着想に基づき、NNMTという新規因子を起点として、担がん宿主における複数臓器(脂肪・肝臓)の異常のメカニズムを統合的に理解しようとした点にある。

本報告書においては、本研究によって得られた成果のうち、特に出版済みのものについて、その方法や概要、今後との展望についてまとめる。

### 3. 研究の方法

本研究では、4種類の担がんマウスモデルを用いた。4T1 乳がん、Colon26 大腸がん、LLC 肺がん、そして ID-8 卵巣がんである。これらの培養細胞を培養し、4T1 乳がんを BALB/c マウスの雌、Colon26 大腸がんを BALB/c マウスの雄、LLC 肺がんを B6 マウスの雄、そして ID-8 卵巣がんを B6 マウスの雌に移植した。移植後 14 日を一つの基準とし、モデルのがんの増殖や宿主への影響の強さに鑑みてサンプリング日を決定した。

一般的な遺伝子発現解析や代謝物解析を実施する場合は、採取した臓器を液体窒素下で凍らせてディープフリーザーに保管した。その後、臓器全体を同じく液体窒素下で丁寧に破碎し、得られたパウダーの一部を解析に供した。空間オミクス解析を行う場合は、サンプリング日に所定のスライドガラスにサンプルをのせる作業を行った。1 細胞 RNA-seq 解析についても、サンプリング日に肝臓を採取し、コラゲナーゼ処理、その後、フローサイトメトリーによって調べたい細胞群を分取し、一定の比率で細胞をませ、解析に供した。

得られたデータについては R などのパッケージを用いて分析し、統合的に解析した。

### 4. 研究成果

本研究費の支援を受けて、期間中、7 報の論文を発表した。特に関連が深い内容について概説する。

Mizuno et al., Nat. Commun., 2022 においては、がん起因する宿主の代謝異常における NNMT の役割を明らかにした。野生型マウスならびに新規に作出した NNMT 欠損マウスにがんを移植し、マルチオミクス解析を実施した。その結果、がんの移植によって、ピリミジン代謝やウレア回路に変容が生じることが明らかとなった。興味深いことに、NNMT の欠損によってこれらの変容が緩和された。また、この変容の一部がメチルニコチンアミドによって説明できることもわかった。NNMT の欠失によってがん依存性な脂肪重量や体重、そして行動量の減少が緩和されることもわかった。また、NNMT が代謝を制御するメカニズムの一端を明らかにするために、AML12 培養細胞における NNMT の機能解析を行い、論文として発表した。

Vandenbon et al., Commun., Biol., 2023 においては、空間オミクスと 1 細胞 RNA-seq を組み合わせて、がんが肝臓に与える影響を新しい角度から明らかにした。肝細胞の遺伝子発現は当該細胞の門脈、そして中心静脈との位置関係によって制御されることが知られている。これを肝臓の zonation という。代表者の研究チームは、がんの移植によって肝臓の zonation が乱れることを明らかにした。

例えば、解毒系代謝経路は中心静脈付近で活発であるが、このパターンが担がん個体の肝臓

では失われていた。また、がんの移植で急性期タンパク質 SAA が増加することが知られている。この増加は門脈付近の肝細胞に偏っており、肝細胞がエネルギー代謝から急性期応答へとその役割をシフトさせている可能性が示唆された。一方、SAA の増加については、調べた限りではっきりとした病態生理的な意義を見出すことはできなかった (He et al., *Front. Immunol.*, 2023)。

計画時よりの課題であった臨床サンプルの解析についても予想以上に進んでおり、河口浩介先生の研究チームと共同で二つのプレプリントを発表した。

また、がん悪液質をより多様な視点で捉え直すということについて、総説論文 (Nakamura et al., *Cancer Sci.*, 2024) ならびに実験医学誌への特集「がんと全身性代謝変容」を企画した。今後がんに起因する宿主病態生理の全体像とメカニズムの両方を明らかにしていきたい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Mizuno Rin, Hojo Hiroaki, Takahashi Masatomo, Kashio Soshiro, Enya Sora, Nakao Motonao, Konishi Riyo, Yoda Mayuko, Harata Ayano, Hamanishi Junzo, Kawamoto Hiroshi, Mandai Masaki, Suzuki Yutaka, Miura Masayuki, Bamba Takeshi, Izumi Yoshihiro, Kawaoka Shinpei	4. 巻 13
2. 論文標題 Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41467-022-30926-z	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 Vandenbon Alexis, Mizuno Rin, Konishi Riyo, Onishi Masaya, Masuda Kyoko, Kobayashi Yuka, Kawamoto Hiroshi, Suzuki Ayako, He Chenfeng, Nakamura Yuki, Kawaguchi Kosuke, Toi Masakazu, Shimizu Masahito, Tanaka Yasuhito, Suzuki Yutaka, Kawaoka Shinpei	4. 巻 6
2. 論文標題 Murine breast cancers disorganize the liver transcriptome in a zonated manner	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Communications Biology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s42003-023-04479-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 -

1. 著者名 He Chenfeng, Konishi Riyo, Harata Ayano, Nakamura Yuki, Mizuno Rin, Yoda Mayuko, Toi Masakazu, Kawaguchi Kosuke, Kawaoka Shinpei	4. 巻 14
2. 論文標題 Serum amyloid alpha 1-2 are not required for liver inflammation in the 4T1 murine breast cancer model	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Frontiers in Immunology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fimmu.2023.1097788	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 Mayuko Yoda, Rin Mizuno, Yoshihiro Izumi, Masatomo Takahashi, Takeshi Bamba, Shinpei Kawaoka	4. 巻 -
2. 論文標題 Nicotinamide-N-methyltransferase regulates lipid metabolism via SAM and 1-methylnicotinamide in the AML12 hepatocyte cell line	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Biochem	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jb/mvad028	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 -

1. 著者名 Nakamura, Y#, Saldajeno, D.P#., Kawaguchi, K., and Kawaoka, S*.	4. 巻 115
2. 論文標題 Progressive, multi-organ, and multi-layered nature of cancer cachexia	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Cancer Science	6. 最初と最後の頁 715-722
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.16078	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 -

1. 著者名 Nakamura, Y., Yoda, M., Izumi, Y., Kashima, Y., Takahashi, M., Nakatani, K., Bamba, M., He, C., Konishi, R., Vandenbon, A., Suzuki, Y., Toi, M., Kawaguchi, K*, and Kawaoka, S*	4. 巻 na
2. 論文標題 Low albumin status accompanies multi-layered immunosuppressive phenotypes in metastatic breast cancer patients	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 na
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.09.05.556440	査読の有無 無
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 Maeshima Yurina, Kataoka Tatsuki R., Vandenbon Alexis, Hirata Masahiro, Takeuchi Yasuhide, Suzuki Yutaka, Fukui Yukiko, Ibi Yumiko, Haga Hironori, Morita Satoshi, Toi Masakazu, Kawaoka Shinpei, Kawaguchi Kosuke	4. 巻 na
2. 論文標題 Selective elimination of CD169+ macrophages in lymph nodes invaded by breast cancers	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 bioRxiv	6. 最初と最後の頁 na
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1101/2023.08.02.551659	査読の有無 無
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15件 (うち招待講演 12件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 がん起因する宿主の病態生理に関する研究
3. 学会等名 東北大学 がん医学コアセミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 がん起因する宿主の代謝異常のメカニズムに関する研究
3. 学会等名 日本生化学会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase
3. 学会等名 第159回 東北大学加齢医学研究所 集談会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 Circadian disruption in diseases: an approach from enhancer genetics.
3. 学会等名 Liason Lab Research Conference, Institute of Molecular Embryology and Genetics, Kumamoto University.（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 Multi-omics approach for understanding human physiology.
3. 学会等名 Measuring mental-health change: brain, physiology, and gene, Tohoku University.（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 Understanding host pathophysiology in cancers using multi-omics and genetics.
3. 学会等名 The 16th International Symposium of the Institute Network for Biomedical Sciences. (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-N-methyltransferase.
3. 学会等名 Cancer Cachexia Conference 2021. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Host pathophysiology in cancers: from local to systemic
3. 学会等名 The 9th Smart-Aging Symposium at Tohoku University (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Dissecting physiological significance of expression rhythm of a single gene via enhancer genetics
3. 学会等名 The 43th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan. (招待講演)
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 河岡慎平
2. 発表標題 がん起因する宿主の病態生理に関する研究
3. 学会等名 第38回 日本肥満症治療学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 Rin Mizuno., Riyo Konishi., and Shinpei Kawaoka.
2. 発表標題 Multi-omics and genetic analyses on pathophysiology of host organs in cancer-bearing animals
3. 学会等名 Cancer Cachexia Conference 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Enhancer genetics reveals physiological significance of expression rhythm of a single gene
3. 学会等名 Society for Research on Biological Rhythms 2020（国際学会）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Multi-omics analyses on host pathophysiology in cancers
3. 学会等名 第82回日本癌学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Our challenges to understand cancer cachexia, decode enhancers, and reveal multi-omics changes in our daily lives.
3. 学会等名 ASHBi retreat (招待講演)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Shinpei Kawaoka
2. 発表標題 Cancer-induced rewiring of metabolism and zonation in the liver
3. 学会等名 Society on Sarcopenia, Cachexia and Wasting Disorders (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 河岡慎平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 日本生化学会	5. 総ページ数 5
3. 書名 生化学	

1. 著者名 河岡慎平	4. 発行年 2023年
2. 出版社 医歯薬出版株式会社	5. 総ページ数 2
3. 書名 医学のあゆみ	

1. 著者名 水野林、小林由佳、河岡慎平.	4. 発行年 2021年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 5
3. 書名 10xVisiumによる空間トランスクリプトーム解析 (実験医学)	

1. 著者名 小西理予、河岡慎平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 7
3. 書名 実験医学「新規の細胞モダリティ」	

1. 著者名 北條広朗、水野林、河岡慎平	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 6
3. 書名 実験医学「マルチオミクスを使って得られた最新知見」	

1. 著者名 河岡慎平	4. 発行年 2024年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 18
3. 書名 実験医学「がんと全身性代謝変容」	

〔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
---------	---------