

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和5（2023）年度 中間評価用〕

令和5年3月31日現在

研究期間	2021～2025
課題番号	21H05048
研究課題名	Mechanism and Regulation of Stem Cell Fates by the Branched-Chain Amino Acid Metabolism in Cancer
研究代表者氏名（ローマ字）	伊藤 貴浩 (ITO Takahiro)
所属研究機関・部局・職	京都大学・医生物学研究所・教授
研究者番号	00323452

研究の概要：

多くの動物組織には組織幹細胞を頂点とする階層性があり、組織や個体の恒常性維持に必須である。一部のがん組織にも同様の階層性が存在するが、幹細胞運命がどのように制御されているか、特になん代謝リプログラミングの寄与については不明である。本研究は、分岐鎖アミノ酸代謝による幹細胞の運命制御機構の分子の実体及びヒト腫瘍における幹細胞維持機構の解明を目指している。

研究分野：がん細胞生物学

キーワード：細胞運命、がん、幹細胞、分岐鎖アミノ酸、代謝リプログラミング

1. 研究開始当初の背景

多くの動物成体組織には組織幹細胞を頂点とする階層性が存在している。幹細胞は自己複製能と多分化能を持ち、常に新しい前駆細胞・成熟細胞を供給することによってその組織の恒常性維持に貢献している。がん組織にも同様の階層性が存在し、腫瘍の維持や再発に関与することが明らかにされてきた。これら2つの幹細胞を支える仕組みは同じなのだろうか。またがん細胞は自らの活発な増殖や転移などを可能にするために正常細胞とは異なる代謝活動を行う。これらの細胞内代謝の変化は、がん化の結果というよりもむしろ遺伝子変異による積極的な変化であり、腫瘍の形成や維持に直接寄与することが実験的に示されている。この現象は代謝リプログラミングと呼ばれ、がん細胞が必要とするエネルギーやタンパク質・脂質・核酸等の確保をはじめとして、個体内でがんが生き延びるための重要戦略のひとつと考えられている。一方で、良性腫瘍や前がん状態から、悪性度の高いがんへと進展するときにもこのような代謝変化が起きているのか、更に幹細胞維持にも関与しているのかについては多くの疑問が残されている。申請者らは代謝リプログラミングが骨髄性白血病の病期進展を制御していること、がん幹細胞維持に分岐鎖アミノ酸代謝の亢進が必要であることをこれまでに見出しているが、幹細胞運命制御の分子の実体は不明であった。

2. 研究の目的

分岐鎖アミノ酸とその代謝産物による幹細胞の運命制御機構の分子の実体を解析し、ヒトの造血器腫瘍や固形腫瘍における幹細胞維持メカニズムを明らかにすることを本研究の目的とする。

3. 研究の方法

分岐鎖アミノ酸による細胞運命制御の分子機構の解明に向けこれらアミノ酸類がどのようにして未分化状態の維持に働くのかを解析する。これまでに分岐鎖アミノ酸代謝酵素 BCAT1 の機能阻害によって、複数の分化シグナル経路の変動を示唆する結果を得ている。そこで BCAT1 遺伝子欠損によって発現が変化する遺伝子を RNA レベルとタンパクレベルで網羅的に同定し、分岐鎖アミノ酸代謝亢進によってどのような因子が制御されるのかを明らかにする。また、分岐鎖アミノ酸から細胞内で生成する代謝産物が翻訳後修飾を介して細胞内シグナル伝達や細胞応答に影響を与えるか否かを解析する。タンパクの翻訳後修飾によって細胞運命決定因子等の標的遺伝子がエピジェネティックに発現制御をうける機構を想定している。続いてヒト骨髄性白血病を実験的によく再現するマウス白血病モデルを利用して、同定したこれらの制御機構が白血病幹細胞維持に必要なか否かについて個体レベルでの解析を行うと同時に、正常造血幹細胞における機能、乳がん等の固形腫瘍における機能について検討し、この制御機構の普遍性や特異的について明らかにする。

4. これまでの成果

2022年度までの研究でBCAT1 遺伝子欠損および低分子化合物による活性阻害に応答し、転写段階あるいは翻訳段階で発現が変動する因子を複数同定することに成功した。これらの因子には転写因子様の構造を持つものや翻訳後制御因子が含まれていた。同定したこれらの候補分子群はこれまでに細胞内代謝との関連は報告されていないことから、分岐鎖アミノ酸を介した新たな細胞運命制御因子を発見できた可能性がある。また、分岐鎖アミノ酸から生じる代謝産物が細胞分化の制御活性を有する可能性を示唆する結果を得た。またこの時にエピジェネティックな遺伝子発現制御に関わることが知られているタンパクの翻訳後修飾パターンに変化が生じることもわかった。さらに、分岐鎖アミノ酸代謝を生きた細胞や個体レベルで解析するために、分岐鎖アミノ酸濃度に応じて蛍光が変化するバイオセンサーを発現する細胞と動物モデルの構築に成功した。このツール細胞を用いた解析から、分岐鎖アミノ酸代謝活性の高低によって、その細胞がもつ幹細胞機能に変化すること、また腫瘍微小環境中の細胞と腫瘍細胞では分岐鎖アミノ酸代謝の形態が異なっている可能性が明らかになった。

5. 今後の計画

本研究でこれまでに取り組んできた複数の研究プロジェクトの全てにおいて新たな進展が得られている。特に、分岐鎖アミノ酸代謝をリアルタイムで検出解析可能なシステムの樹立に成功したことは、本研究の更なる発展に大きく貢献すると期待している。今後は、このシステムを最大限に活用して、腫瘍細胞と微小環境の相互作用や造血器腫瘍以外のがんに於けるアミノ酸代謝の必要性の有無を検討するとともに、同定した分岐鎖アミノ酸応答性シグナルの制御因子および BCAT1 依存性翻訳後修飾が幹細胞運命制御に与える作用についての機能解析をさらに進める計画である。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

Genetic deletion and pharmacologic inhibition of E3 ubiquitin ligase HOIP impairs the propagation of myeloid leukemia. Jimbo K, Hattori A, Koide S, Ito T, Sasaki K, Iwai K, Nannya Y, Iwama A, Tojo A, Konuma T. *Leukemia* 37:122-133 (2023).

Immunoglobulin superfamily member 8 maintains myeloid leukemia stem cells through inhibition of β -catenin degradation. Jimbo K, Nakajima-Takagi Y, Ito T, Koide S, Nannya Y, Iwama A, Tojo A, Konuma T. *Leukemia* 36:1550-62 (2022).

生体調節の立役者：分岐鎖アミノ酸、伊藤貴浩、実験医学 Vol. 40, No. 14. (2022)

代謝からみえる幹細胞の機能制御と造血器腫瘍、山本佳輝、服部鮎奈、伊藤貴浩、血液内科 Vol. 84, No. 5. (2022)

7. ホームページ等

<https://cellfate.infront.kyoto-u.ac.jp/>