

令和 6 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K16537

研究課題名（和文）糖・アミノ酸代謝シフトによる膵がん代謝制御機構の解明

研究課題名（英文）Regulatory mechanism of pancreatic cancer metabolism by metabolic shift of carbohydrate and amino acid metabolism

研究代表者

伊東山 瑠美（Itoyama, Rumi）

熊本大学・大学院生命科学研究部（医）・助教

研究者番号：50868172

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：がん細胞における代謝は正常細胞と異なり、その代謝経路をリモデリングしていると考えられている。中でもアミノ酸は広範な代謝経路に關与するため focused metabolomics の対象として有用であるとされ、血中アミノ酸濃度測定によるがんスクリーニング検査が開発され、その結果はがん種毎に特異的な変化を示すことが分かってきた。

本研究では非必須アミノ酸の一つであるセリンに着目し、膵癌細胞が増殖能の維持のためにセリン生合成を亢進させる新たなメカニズムを明らかにすると同時に、マウスを用いた in vivo の実験で、セリン欠乏食が膵癌に対して抗腫瘍効果を持つ可能性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

膵癌はあらゆるがんの中で最も予後不良ながんであり、その有効な治療法や早期発見のためのマーカーの開発は喫緊の課題と言える。通常、難治癌である膵癌患者の栄養状態は不良であり、amino acid malnutrition であるとされる一方で、膵癌患者の血中セリン濃度が高値であることから、このセリンに着目した研究を行った。

本研究では膵癌が増殖能維持のためにセリン生合成を亢進させる新たなメカニズムを明らかにし、in vivo での検証で、セリン欠乏食が膵癌に対する治療になり得る可能性を示した。今後の膵癌に対する個別化医療への発展や、新たな予後予測因子の創出につながり、臨床的意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Metabolism in cancer cells differs from that of normal cells, and it is believed that cancer cells remodel their metabolic pathways. Amino acids are particularly useful as targets for focused metabolomics because they are involved in a wide range of metabolic pathways. The cancer screening tests have been developed by measuring amino acid concentrations in blood, and the results show specific changes in each cancer type.

In this study, we focused on serine, a non-essential amino acid, and clarified a new mechanism by which serine biosynthesis is up-regulated in pancreatic cancer cells to maintain their proliferative potential.

研究分野：消化器がん研究、肝胆膵外科研究

キーワード：膵癌 セリン アミノ酸 PHGDH

### 1. 研究開始当初の背景

膵癌は5年生存率が未だに10%を下回る予後不良ながんであり、新たな化学療法が導入されてはきたものの、劇的な予後の改善には至っていない。近年、膵癌は全身疾患であるという概念が広まりつつある中、これまでにない、膵癌特異的ながん代謝メカニズムをターゲットにした薬剤開発につながる基盤研究を行いたいと考えた。代謝に注目した理由としては、膵癌は乏血性腫瘍であるため、酸素や栄養の供給という面では過酷であるはずにも関わらず、浸潤・転移能が高いため、膵癌特異的な代謝メカニズムが存在するはずと考えたからである。近年開発された、血中アミノ酸濃度によるがんスクリーニング検査の結果より、膵癌患者は通常低栄養状態で、低アミノ酸血症であるにも関わらず、非必須アミノ酸の一種であるセリンの血中濃度が高いことから、数多くの代謝産物の中でも、このセリンに着目した研究を行ってきた。これまでに申請者らは、膵癌細胞はこのセリンの生合成を亢進することでその増殖能を加速させる可能性を見出し、その生合成酵素である PHGDH の発現が、セリン欠乏状態で誘導される新たなメカニズムを明らかにした。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、セリン代謝を軸とした代謝リモデリングを行うことにより、膵癌がよりその悪性度を高めているという仮説の下、環境に適応する膵癌代謝異常をターゲットにした、これまでにない作用での新たな治療法を開発することである。上記の通り、申請者らは既に *in vitro* の実験において、膵癌細胞がセリン生合成を亢進し、増殖能を維持していることを明らかにしたが、本研究はマウスモデルを用いた生体レベルでの検証をメインに行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

これまでの申請者らの実験では、セリン欠乏状態では PHGDH の発現が誘導され、セリン生合成が亢進することがわかったが、このとき解糖系酵素である PGAM1 を阻害すると、その上流で、セリン生合成系の分岐点である 3-PG が蓄積し、それによってさらにセリン生合成が亢進するのではないかと考えた。そこで PGAM1 をノックダウンした細胞株をセリン欠乏 medium で培養したところ、control 群と比較し、増殖能が高いことが明らかとなった(図1)。このときの解糖系およびセリン生合成系の代謝産物を網羅的に解析した。

PGAM1 および PHGDH をそれぞれノックダウンした膵癌細胞株をヌードマウスに皮下移植し、セリン欠乏食を与える実験を行った。shRNA を用いたノックダウン安定細胞株を作成し、それをヌードマウスに皮下移植し、通常の食餌とセリン欠乏食を与えた群とで体重や腫瘍径、sacrifice 時の血漿中のアミノ酸濃度を比較した。

### 4. 研究成果

PGAM1 をノックダウンした膵癌細胞株をセリン欠乏 medium で培養したときのがん細胞内の解糖系、およびセリン生合成系の代謝物を網羅的に解析した(図2)。その結果、予想通り、PGAM1 を阻害すると、その上流の 3-PG が細胞内へ蓄積しており、その結果、細胞内セリン濃度が有意に上昇していることが明らかとなった。以上より、セリン欠乏状態での 3-PG 蓄積は、セリン生合成系を亢進することで、膵癌細胞の増殖能を上げていることがわかった。

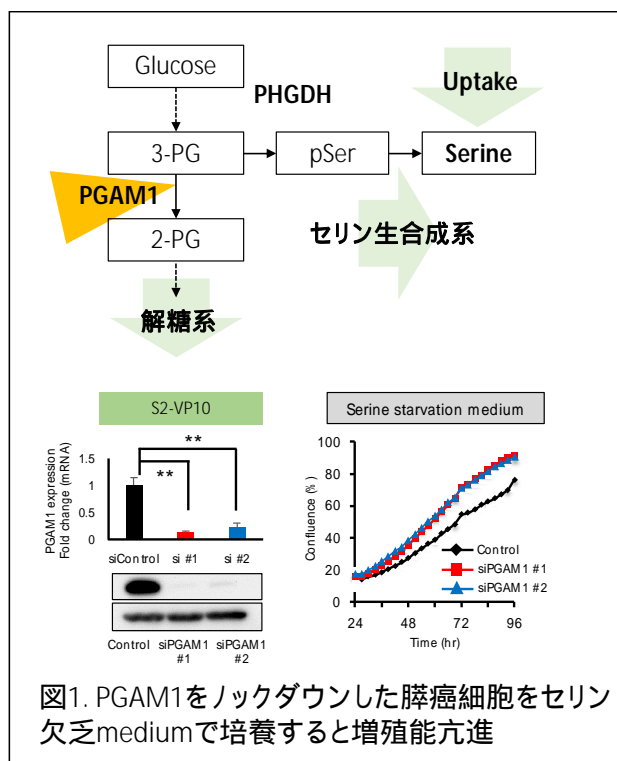


図1. PGAM1をノックダウンした膵癌細胞をセリン欠乏mediumで培養すると増殖能亢進

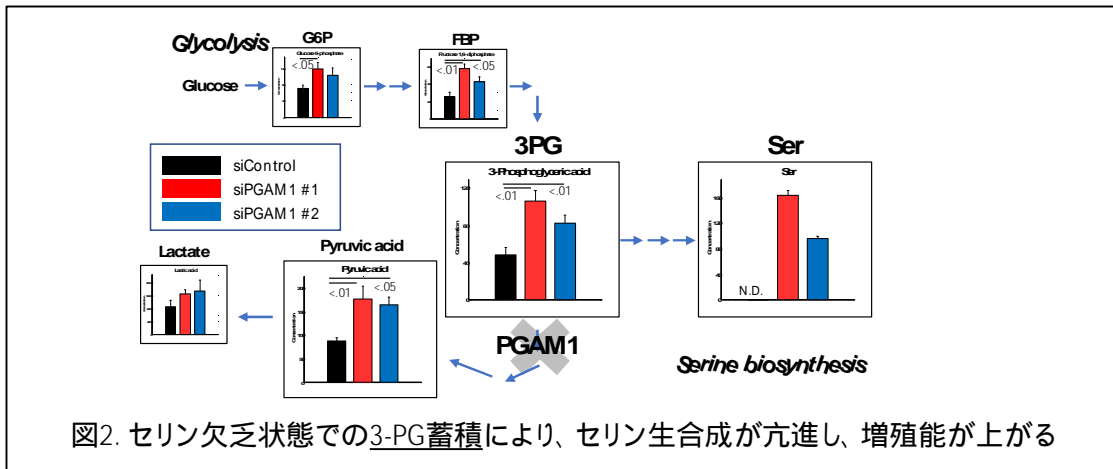


図2. セリン欠乏状態での3-PG蓄積により、セリン生合成が亢進し、増殖能が上がる

作成した PGAM1 および PHGDH をそれぞれノックダウンした膵癌細胞株をヌードマウスに皮下移植し、セリン欠乏食を与える in vivo での検証を行った。皮下移植後、4 週間、セリン欠乏食と通常の食餌を与えた群とで比較すると、PHGDH ノックダウン細胞株では腫瘍が小さく、PGAM1 ノックダウン細胞株では腫瘍が有意に大きくなること明らかになった。これは in vitro の実験結果に矛盾しない。また細胞の増殖能の指標となる腫瘍内 Ki-67 陽性細胞数も腫瘍の大きさと相関していた (図 3)。

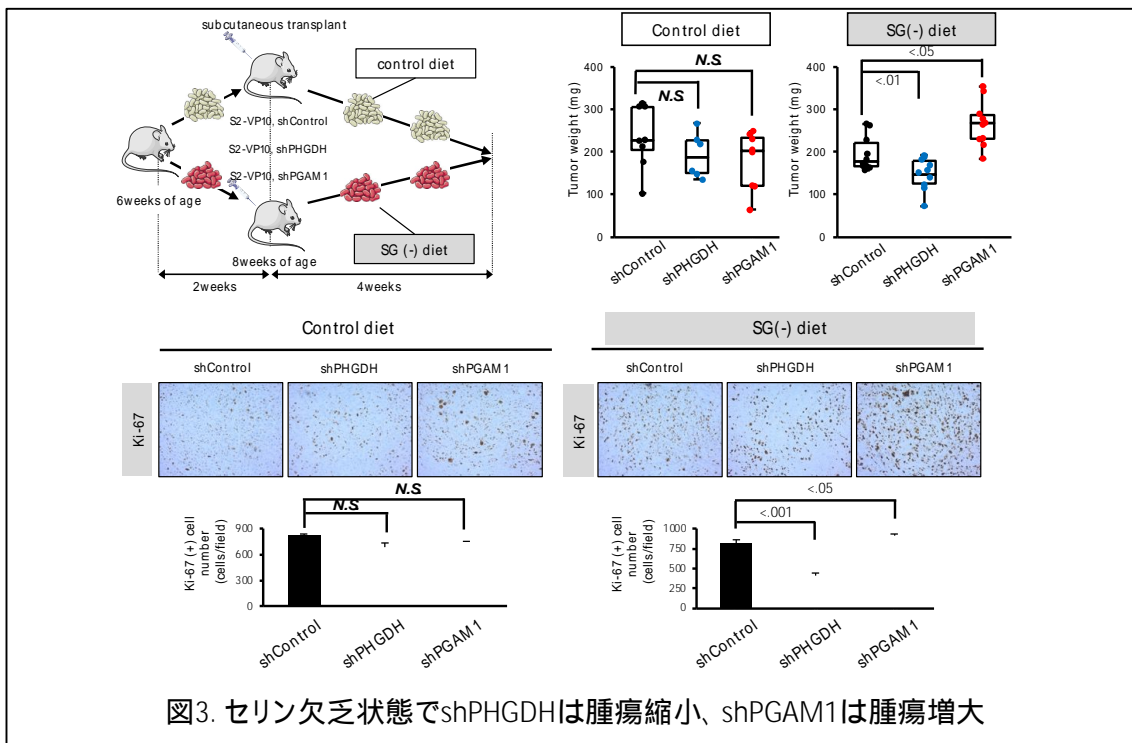


図3. セリン欠乏状態でshPHGDHは腫瘍縮小、shPGAM1は腫瘍増大

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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