

6 がん細胞のアミノ酸欠乏適応機構の解明と治療法の開発

大澤 毅

【目的】 がんの転移・浸潤・薬剤耐性などの悪性化には腫瘍微小環境が重要な役割を果たす。必須アミノ酸の欠乏には mTOR 複合体を介した感知メカニズムが広く知られている。一方、我々は非必須アミノ酸欠乏で、がん細胞は mTOR 複合体を介さない感知し適応機構を見出している。本研究では、アミノ酸欠乏の感知・適応機構の探索から新規がんの治療法の開発につながる研究を目的とする。

【方法】 本研究は、低栄養のがん細胞の生存の鍵となるアミノ酸欠乏に対する新しい感知・適応メカニズムの解明を目的とし、我々が持つ独自の低栄養培養系 (Osawa et al.PNAS 2011, Osawa et al.Cell Reports 201) に、アミノ酸を1種類ずつ添加することで、これまで他の栄養素の作用が混在し解析が困難であった1アミノ酸に起因する系統的な遺伝子発現解析、エピゲノム解析やメタボローム解析を正常細胞とがん (HeLa、PANC) 細胞の比較から実現することを目的とし研究を行った。具体的には、我々独自の実験系を駆使して研究期間内で、1. グルタミンを基軸としたアミノ酸欠乏感知機構の解明、2. グルタミンを基軸としたアミノ酸欠乏に対する細胞適応機構の解明、及び、1、2 で同定した標的について 3. *in vivo* における抗腫瘍効果の検討、の3項目を検討した。

【結果】 本研究では、グルタミンを基軸としたアミノ酸欠乏感知機構の解明のために、独自の低栄養培地に各アミノ酸のみを添加した培地を作製し1種類ずつの各アミノ酸存在下で、繊維芽細胞とがん細胞 (HeLa、PANC1 細胞) を24時間培養し、グルタミンで誘導され、ロイシンやその他のアミノ酸では変動しない遺伝子群、プロモーター、エンハンサーの同定し、上流転写因子や制御機構因子候補として、NRF や SLC 蛋白質群を同定した (未発表)。次に、アミノ酸欠乏に対する細胞適応機構の解析のため、アミノ酸各種欠乏培地でがん細胞を培養し、LC3IIの蛋白発現を指標として、オートファジーの活性化の検討を行った。ロイシンなどの欠乏は、オートファジーが活性化する。一方、我々は、グルタミン欠乏が PE 合成を抑制しオートファジーを抑制する可能性を発見した。これらの標的候補に関して引き続き抗腫瘍効果を検討している。

アミノ酸の新たな感知・適応機構の解明が画期的ながん治療法につながる

