新潟大學 NIIGATA UNIVERSITY　九州大学
九州大学広報室
〒819-0395 福岡市西区元岡 744
TEL:092-802-2130FAX:092-802-2139
MAIL:koho@jimu.kyushu-u.ac.jp
URL:https://www.kyushu-u.ac.jp

PRESS RELEASE（2020/03/18）

がんの悪性化における窒素代謝の変化を解明
― 難治性がんの新たな治療標的 PPAT を発見 ―

九州大学生体防御医学研究所の中山 敬一 主幹教授、医学系学府博士課程４年の小玉 学 大学院生と新潟大学大学院医歯学総合研究科の松本 雅記 教授らの研究グループは、次世代プロテオミクス技術である iMPAQT システム（※1）を駆使したがん代謝解析から、悪性のがんではグルタミン由来の窒素を DNA の合成に利用するための代謝系が亢進していること（窒素シフト）を明らかにしました。

炭素と窒素は生体の主要な構成要素であり、それぞれ主にグルコースとグルタミンという二大栄養素から供給されます。がん細胞では炭素源であるグルコースを嫌気的に代謝する「ワールブルグ効果」が亢進していること（炭素シフト）が約 100 年前から知られていました。一方で、がん細胞は盛んに増殖しているので、窒素を含む DNA を多量に作る必要がありますが、今まではがん細胞がどのようにグルタミンから DNA に窒素を効率よく配分しているのかは不明でした。

そこで本研究グループは、独自に開発した iMPAQT システムを用いて、がん細胞の悪性化に伴う代謝酵素の発現変化を追跡しました。その結果、悪性化したがん細胞では、グルタミンの窒素を DNA の前駆体に転移する PPAT（※2）という代謝酵素が高発現しており、それによって生じるグルタミンからの窒素代謝シフトが、がんの悪性化の過程に必須であることを明らかにしました。更に公共データベース（※3）に登録されている 11,000 人のがん患者のメタアナリシス（※4）から、PPAT が約 1200 種のヒト全代謝酵素の中で最もがん患者の死亡リスクを高める因子であり、特に小細胞肺がん（※5）をはじめとした難治性がんを治療する上で有望な標的になることを世界に先駆けて発見しました。これらの成果は、現在治療が困難とされている小細胞肺がんをはじめとした難治性がんに対して、PPAT の阻害薬（現在開発中）が効果的な治療法となる可能性を示しています。本研究成果は、2020 年 3 月 17 日（火）（米国東部時間）に英国科学雑誌「Nature Communications」で公開されました。なお、用語解説は別紙を参照。

参考図　がん悪性化に必須のグルタミン窒素代謝シフト

研究者からひとこと：悪性化したがん細胞は PPAT を発現上昇させることでグルタミンの窒素から DNA を効率的に合成します。この PPAT の反応を阻害することで、がん細胞の増殖を効果的に抑制できることから、今まで治療困難であった難治性がんの新規治療法となる可能性が示唆されます。

中山主幹教授

【お問い合わせ】 生体防御医学研究所　主幹教授　中山 敬一（なかやま けいいち）
TEL：092-642-6815　FAX：092-642-6819
Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

別　紙

がんの悪性化における窒素代謝の変化を解明
ー　難治性がんの新たな治療標的 PPAT を発見　ー

＜研究の背景と経緯＞

炭素と窒素は生体の主要な構成要素です（図 1）。細胞は炭素源としてグルコースを、窒素源としてグルタミンを必須の栄養素として取り込んでいます。特にがん細胞では、炭素源であるグルコースの嫌気性代謝に対し強い依存性を示すことが約 100 年も前から知られており、この現象は発見者の名前に因んでワールブルグ効果（炭素シフト）と呼ばれてきました。一方で、がん細胞は窒素源としてのグルタミンにも非常に強い依存性を示しますが、がん細胞がグルタミンの窒素をどのように代謝し利用しているのかは長い間明らかになっていませんでした。

そこで本研究グループは、独自で開発した次世代プロテオミクス技術「iMPAQT システム」を用いて、がん細胞に発現する全ての代謝酵素を一斉に測定し、がんの悪性化におけるグルタミンからの窒素代謝機構の解明に挑みました（図 2）。

＜研究の内容＞

本研究グループは、iMPAQT システムを用いて、発がん初期段階の前がん細胞と、悪性化したがん細胞における代謝酵素の発現量比較解析を行いました（図 3）。その結果、悪性化したがん細胞では解糖系代謝酵素の発現上昇が確認され、ワールブルグ効果（炭素シフト）が亢進していることが分かりました。それに加えて、悪性化したがん細胞では DNA を合成する代謝酵素群の発現が上昇しており、その中でもグルタミンの窒素を核酸前駆体に転移させる PPAT という代謝酵素の発現量が著明に増加していました。逆に、グルタミンの窒素をアンモニアにして体外に排出する作用を持つグルタミナーゼ（GLS1）という代謝酵素の発現量は著明に低下していることが分かりました。これらの結果から、悪性化したがん細胞では、増殖に必須な DNA を効率的に合成するため、PPAT によりグルタミン窒素を DNA 前駆体に転移させる反応を亢進させる一方で、グルタミンの窒素を利用せずに体外に排出する GLS1 の反応を抑えるという、大きな窒素代謝シフトが生じていることが分かりました（図 3）。

次に、この悪性化したがん細胞におけるグルタミンの窒素代謝シフトが、実際のがん患者の予後にも反映される普遍的な現象であるか証明するため、公共データベースに登録されている 11000 人のがん患者データを統合解析するメタアナリシスを行いました（図 4）。その結果、PPAT が約 1200 種の代謝酵素の中でも、最もがん患者の死亡リスクを高める因子であることが分かりました。反対に、GLS1 を介したグルタミン代謝経路に属する代謝酵素の全てが死亡リスクを低める因子であることも明らかとなりました（図 4）。この結果から、グルタミンの窒素代謝シフトががんの悪性化に必須であり、かつ普遍的な現象であることが明確になりました。

この傾向は、難治性であり効果的治療法が確立されていない「小細胞肺がん」において、最も顕著に認められました。つまり、小細胞肺がん患者では正常組織よりもがん部位で PPAT の発現量が著明に上昇していることが明らかになりました（図 5）。また小細胞肺がん患者では、がん部位の PPAT 発現量が高いほど、死亡リスクが高くなることも確認されました（図 5）。

そこで、小細胞肺がんをはじめとした多くのがん種の PPAT 発現量を人工的に低下させると、グルタミンの窒素代謝シフトが阻害され、それらがん細胞の増殖能や腫瘍形成能を著明に抑制できることが明らかとなりました（図 6）。これらの結果から、将来的には PPAT 阻害剤（現在開発中）によってグルタミンの窒素代謝シフトを抑制することにより、難治性がんが効果的に治療できるようになると考えられます（図 7）。

＜今後の展開と治療応用への期待＞

現在、本研究グループは、大規模な PPAT 阻害剤の探索を行っております。今後 PPAT 阻害剤が開発されることにより、小細胞肺がんを代表とした難治性がんに対する新規治療法の確立が期待されます。

＜参考図＞

図１　グルコースとグルタミンはがん細胞に必須の栄養素である

炭素と窒素は増殖能の亢進したがん細胞の主要な栄養素である。がん細胞が炭素源であるグルコースの嫌気性代謝（ワールブルグ効果）に対し強い依存性を示すことは以前から知られていましたが、がん細胞がグルタミンをどのように代謝し利用しているのかは長い間明らかになっていませんでした。

図２　iMPAQT システムは、がん代謝酵素の網羅的解析を可能にする

がん細胞は 1200 種以上もの代謝酵素による複雑な化学反応系を織り成すことから、グルタミン窒素代謝機構を明らかにすることが困難でした。そこで本研究グループは、ヒトがん細胞に発現する全代謝酵素を網羅的に定量可能な次世代プロテオミクス技術である iMPAQT システムを構築し、がん悪性化におけるグルタミン窒素代謝機構の解明に挑みました。

図 3　がん悪性化ではグルタミン窒素代謝シフトが生じる

iMPAQT 解析により、悪性化がん細胞ではグルタミンの窒素から DNA、RNA の前駆体となる核酸を合成する PPAT タンパク質が発現上昇していることが分かりました。一方でグルタミンの窒素を捨て去り TCA 回路に補充する GLS1 の発現量が著明に低下していることが分かりました。この結果から、悪性化がんではグルタミン由来の窒素を核酸合成に効率的に利用する代謝反応系であるグルタミン窒素代謝シフトが亢進していることが明らかになりました。

図 4　PPAT はがん患者の死亡リスクを高める

公共データベースに登録されている 11000 人のがん患者のメタアナリシスから、PPAT が約 1200 種のヒト代謝酵素の中で最もがん患者の死亡リスクを高める因子であることが分かりました。反対に、GLS1 を介したグルタミン代謝経路に属する代謝酵素の全てが死亡リスクを低める因子であることも明らかとなりました。

図 5　PPAT は小細胞肺がんの新規治療標的となる

小細胞肺がん患者では正常組織と比べてがん部位の PPAT が発現上昇しており（左図）、かつ PPAT 発現量が高いと顕著に死亡リスクが高まることが分かりました（右図）。

図 6　PPAT 発現抑制は難治性がんの増殖を阻害する

小細胞肺がんをはじめとした様々ながん細胞のPPAT発現量を人工的に低下させ(PPATノックダウン)グルタミン窒素代謝シフトを阻害したところ、増殖能や腫瘍形成能を著明に抑制できることが明らかとなりました。

図７　がん悪性化で生じるグルタミン窒素代謝シフト

悪性化がんではグルタミン窒素代謝シフトが亢進しており、その代謝シフトを直接的に制御する PPAT が難治性の小細胞肺がんをはじめとした多くの悪性化がんの効果的な治療標的となる可能性が示されました。

＜用語解説＞

（※1）iMPAQT システム(in vitro proteome-assisted MRM for Protein Absolute QuanTification)：
ヒト細胞に発現する約 18000 種類のタンパク質の絶対定量を可能とした質量分析システム。iMPAQT システムによりがん細胞に発現する約 1200 種の全代謝酵素の定量も可能となります。

（※2）PPAT（ホスホリボシルピロフォスファテートアミドトランスフェラーゼ）：
細胞の増殖に必須の DNA や RNA のもととなる核酸を合成する代謝酵素。また核酸合成の第一段階の反応を担う律速酵素でもあります。

（※3）公共データベース：
公共利用が認められたがん患者データを多数登録しているデータベース。

（※4）メタアナリシス：
過去に公表された多数のがん患者データを統合し、包括的に解析する方法。大規模なデータを包括的に解析することにより、高い解析精度と結果の再現性が得られます。

（※5）小細胞肺がん：
非常に予後が悪く、特異的治療法が未確立であることから治療困難とされているがん種。

＜論文名＞

“A shift in glutamine nitrogen metabolism contributes to the malignant progression of cancer”
（グルタミン由来窒素代謝シフトはヒトがんの悪性化に寄与する）
Nature Communications, 2020

本成果は、以下の事業・研究領域・研究課題によって得られました。
科学研究費補助金・特別推進研究
研究課題名：「幹細胞における細胞周期の制御と代謝系との連関に関する総合的研究」
研究代表者：中山 敬一（九州大学 生体防御医学研究所　主幹教授）
研 究 期 間：平成 30 年 4 月～令和 5 年 3 月

＜お問い合わせ＞

【研究内容に関すること】
中山 敬一（なかやま けいいち）
生体防御医学研究所　主幹教授
TEL：092-642-6815　FAX：092-642-6819　Mail：nakayak1@bioreg.kyushu-u.ac.jp

松本 雅記（まつもと まさき）
新潟大学大学院医歯学総合研究科オミクス生物学分野　教授
Mail：masakim@med.niigata-u.ac.jp

【報道に関すること】
九州大学広報室
TEL：092-802-2130　FAX：092-802-2139
Mail：koho@jimu.kyushu-u.ac.jp

新潟大学広報室
TEL：025-262-7000　FAX：025-262-6539
Mail：pr-office@adm.niigata-u.ac.jp