

2019年8月2日

報道関係者各位

【本件リリース先】

文部科学記者会、科学記者会、山形県政記者クラブ、
鶴岡市記者会、広島大学関係報道機関等

米国オハイオ州立シンシナティ大学
広島大学
慶應義塾大学先端生命科学研究所

120年の謎・がんの「鬼の目」を閉じるには？ —がんのエネルギー産生と配分の仕組みを発見—

細胞には DNA を包む核があり、その中に核小体と呼ばれる小さな目があります。悪性度の高いがんでは、核小体は「鬼の目」のように恐ろしいほど大きくなることが分かっています。肥大化した核小体は、約 120 年前に、がんにかかる変化として発見され、がんの診断や悪性度の指標として利用されています。

今回、シンシナティ大学・広島大学・慶應義塾大学を核とした国際研究チームは、いくつもの先端技術を結集し、がん著しく増大する GTP (グアノシン 3 リン酸) エネルギーが核小体肥大を引き起こすことを明らかにしました。また、がん細胞が依存する GTP エネルギーが遮断すると、がんを抑制することもマウスを用いた実験で示されました。がん細胞に関する長年の謎に新たな答えを示し、がんの新たな治療法開発へとつながる画期的な発見になります。

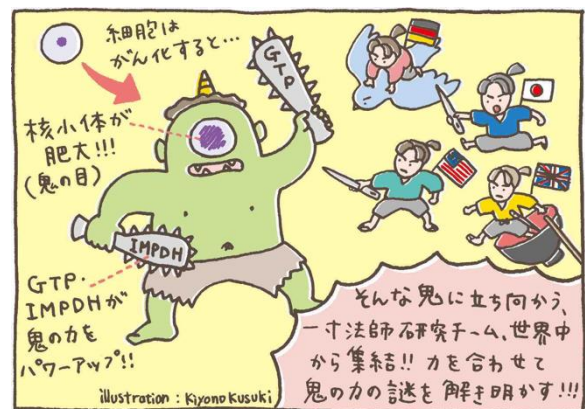
本研究の成果は、2019年8月2日に英学術誌「Nature Cell Biology」のオンライン速報版に掲載されました。
(<https://rdocu.be/bMHNW>)

【研究成果のポイント】

- ◆ がんの長年の謎である核小体の肥大化が、がん増大する GTP エネルギー産生により起こることを発見
- ◆ がん増大する GTP エネルギー産生の仕組みを解明
- ◆ GTP エネルギー産生遮断によるがんの新たな治療への応用に期待

【研究の背景】

がんは、日本を含む世界の先進国の死因のトップ要因です。様々なメディアで解説され、その種類の多さや恐ろしさなどは多くの方が知るところで、がん重要な遺伝子も一般的に知られつつあります。しかし、「がん細胞ってどんな形なの？」という小学生からの質問に、研究者でも回答に窮することがあります。がん共通した形があるのかという問いに対しては、多くのがん共通する変化として、核小体の肥大化があげられます。細胞には、DNA を包む核の中に小さな目（核小体）があります。とも呼ばれる核小体は、リボソーム（タンパク質を作る巨大なマシン）を作る工場、そこにはたくさんの分子がリボソームを作るために働いています。1896年に、多くのがんにおいて核小体が際立って大きくなっていることが発見されました。また、その後の研究から、核小体が大きくなるとリボソームが多量に作られ、タンパク合成が増加するため、それによってがん細胞が異常な速さで増殖することが分かっています。しかしながら、がん細胞がどのようにリボソーム産生工場を拡大しているのか、多くは謎となっていました。本研究では、国境を超えて世界トップの研究グループ（日米英独の 21 研究機関）が手を結び、最新の技術を結集することで、この謎への答えを導きました。



【研究の成果と意義】

細胞には ATP (アデノシン 3 リン酸) をはじめ様々なエネルギーがあります。佐々木敦朗博士 (シンシナティ

大准教授・広島大学客員教授・慶應義塾大学先端生命科学研究特任教授)と広島大学の小藤智史助教らは、慶應義塾大学先端生命科学研究(山形県鶴岡市、富田勝所長)の曾我朋義教授、同大学医学部の佐谷秀行教授、末松誠客員教授らのグループと共同で、悪性脳腫瘍、神経膠芽腫(グリオブラストーマ)のエネルギー産生経路を調べました。最新の代謝解析技術は、悪性脳腫瘍においてGTP(グアノシン3リン酸)と呼ばれるエネルギーの産生が著しく増加していることを示していました(図1)。さらに佐々木博士らは、このGTP産生の増加は、がん細胞でイノシン酸脱水素酵素(IMPDH)の量が増えることによって引き起こされるということ、広島大学の安井弥教授らをはじめ日米5つの大学のグループと共同で脳腫瘍組織をマウスやヒト検体を用いた多層的解析により調べることで突き止めることに成功しました(図2)。佐々木博士らの用いた遺伝子の機能とネットワークを推測する新たな切り口の情報生物学解析は、IMPDHが核小体に深く関わっていることを示し、新しい代謝解析方法を考案することで、IMPDHにより作られたGTPが核小体でのリボソーム合成に使用されていることを示す重要なデータを得ることができました。ここに、リボソーム研究を50年の間リードしてきたドイツのGerman Cancer Research CenterのIngrid Grummt教授らの研究グループの力が合わさることで、神経膠芽腫においてIMPDHがリボソーム合成の増大に重要な役割を果たしていることが初めて証明されました(図3)。さらに、IMPDHを薬で阻害すると、核小体は小さくなり、グリオブラストーマの増殖が抑制されることが発見され、また、グリオブラストーマを移植したマウスで、IMPDHを抑制すると腫瘍の進行が遅延し(図4)、マウスが延命しました。核小体の作用の鍵を握るGTPエネルギー代謝のさらなる研究により、新たながん治療が開発されることが期待されます。

論文発表に際し佐々木敦朗博士は、「がん細胞ではエネルギー産生や消費が一樣に高まるのではなく、GTPエネルギーが特に重要な作用をしていることに驚きました。何か大きな現象を捉えたと思いました。しかし、この意味を知るには、私のグループの力だけでは難しいことも予感されました。がん細胞がGTPエネルギー代謝をハイジャックし、核小体を操る仕組みを解き明かしたのは、素晴らしい共同研究者の皆様のおかげです。国境と研究分野の壁を超えることで初めてなし得た発見、それがまた嬉しいです。さらにGTP研究を推し進め、がんの『鬼の目』を閉じる治療法を開発し、皆様が健やかに豊かに笑って暮らす世界へ貢献していきたいです。」と述べています。

原著論文：

[IMP dehydrogenase-2 drives aberrant nucleolar activity and promotes tumorigenesis in glioblastoma.](#)

Kofuji S, Hirayama A, Eberhardt AO, Kawaguchi R, Sugiura Y, Sampetean S, Ikeda Y, Warren M, Sakamoto N, Kitahara S, Yoshino H, Yamashita D, Sumita K, Wolfe K, Lange L, Ikeda S, Shimada H, Minami N, Malhotra A, Morioka S, Ban Y, Asano M, Flanary VL, Ramkissoon A, Chow LM, Kiyokawa J, Mashimo T, Lucey G, Mareninov S, Ozawa T, Onishi N, Okumura K, Terakawa J, Daikoku T, Wise-Draper T, Majd N, Kofuji K, Sasaki M, Mori M, Kanemura Y, Smith EP, Anastasiou D, Wakimoto H, Holland EC, Yong WH, Horbinski C, Nakano I, DeBerardinis RJ, Bachoo RM, Mischel PS, Yasui W, Suematsu M, Saya H, Soga T, Grummt I, Bierhoff H, and **Sasaki AT***

Nature Cell Biology.

DOI: 10.1038/s41556-019-0363-9

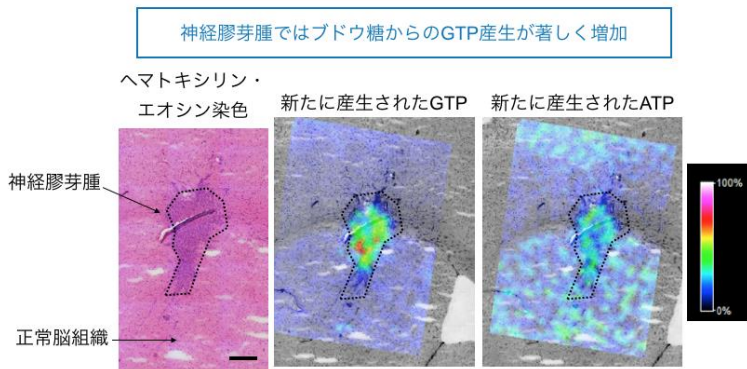


図1 最新技術の一つ、イメージング質量分析により、神経膠芽腫を含むマウス脳切片では、ブドウ糖からのGTPエネルギー産生が著しく増加していることが示されました。一方、ATP産生は神経膠芽腫でも起きますが、正常の脳組織でも起きています。

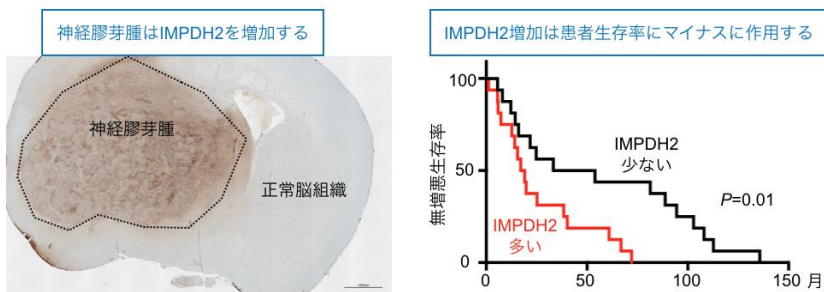


図2 神経膠芽腫ではGTP産生の要の酵素、イノシン酸脱水素酵素 (IMPDH) の量が著しく増加していました。左図はマウス神経膠芽腫のIMPDH2発現を解析した結果です。茶色がIMPDH2の染色シグナルです。患者様の神経膠芽腫組織において同様の増加が起っていました。右図：患者様の神経膠芽腫でIMPDH2の発現量が高いと無増悪期間が短いことが示されました。

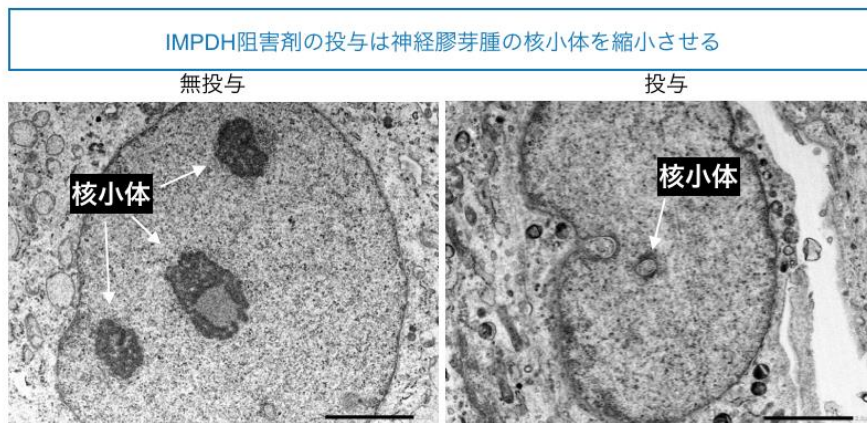


図3 神経膠芽腫細胞へIMPDH阻害剤(ミコフェノール酸)を投与したところ、鬼の目のように大きな核小体が小さくなりました。このとき、リボソーム合成も激減することを見出しております。IMPDHによるGTPエネルギー増加は、「鬼の目」を大きく見開かせるために必須の分子であることが分かりました。

IMPDH阻害剤の経口投与は神経膠芽腫の増殖を抑制する

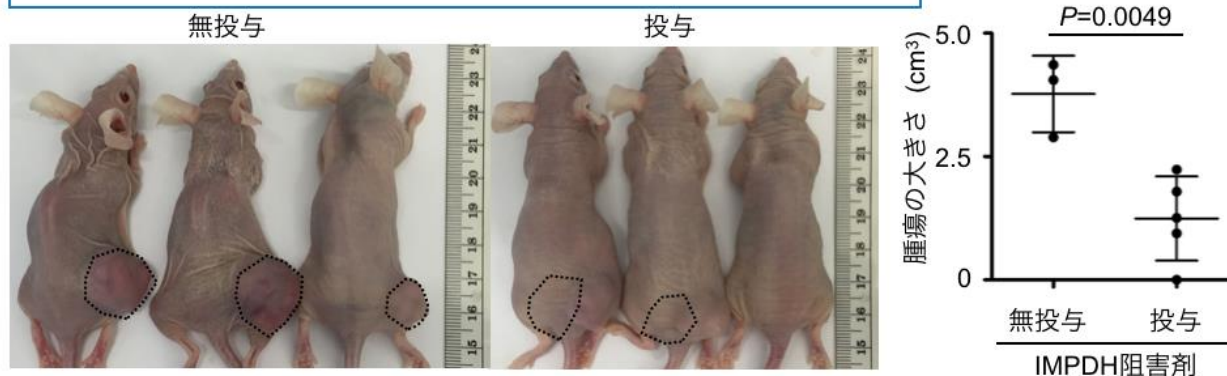


図4 神経膠芽腫をマウスへ移植したのち、IMPDH阻害剤として、臓器移植患者さんへ用いられているミコフェノール酸モフェチルを投与しました。その結果、神経膠芽腫の発達が顕著に抑えられました。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、広島大学関係報道機関、山形県政記者クラブ、鶴岡市記者会等に送信させていただいております。

本件に関する問い合わせ先

<研究に関すること>

小藤 智史 (こふじ さとし)

広島大学大学院医系科学研究科 創薬標的分子科学研究室 助教

TEL : 082-257-5305

E-mail: sakofuji@hiroshima-u.ac.jp

佐々木 敦朗 (ささき あつお)

シンシナティ大学・医学部 准教授

広島大学大学院医系科学研究科 客員教授

慶應義塾大学・先端生命科学研究所 特任教授

TEL : +1-513-558-2160

E-mail: atsuo.sasaki@uc.edu

Lab HP: http://www.thesasakiab.org/index_j.php

<報道に関すること>

広島大学財務・総務室広報部広報グループ 西本

TEL: 082-424-3701 FAX: 082-424-6040

Email: koho@office.hiroshima-u.ac.jp

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当 塩澤、佐藤

TEL: 0235-29-0802 FAX: 0235-29-0809

Email: office@ttck.keio.ac.jp <http://www.iab.keio.ac.jp/>