



アスピリンのがん抑制効果、がん代謝との関係が明らかに

～大腸がん細胞においてアスピリンがグルタミン代謝を活性化させるメカニズムを解明～

本研究成果のポイント

- 抗血小板薬であるアスピリンは、がんの予防・治療を目的としたドラッグ・リポジショニングの候補薬として注目されている。
- アスピリンがグルタミン代謝を活性化させることを、大腸がん培養細胞を用いた網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) により分子レベルで解明した。
- 将来、グルタミン代謝を標的にすることで、アスピリンを用いた『がんの精密医療 (プレジジョン・メディシン)』の確立が期待される。

京都府立医科大学大学院医学研究科 分子標的予防医学 講師 渡邊元樹、朴将源 (現：関西医科大学附属病院がんセンター助教) らの研究グループは、「アスピリンがグルタミン代謝を活性化させるメカニズム」を解明し、本件に関する論文が、科学雑誌『**Cancers**』に2020年4月30日 (現地時間) 付けで掲載されましたのでお知らせします。

本研究は、培養がん細胞を用いた実験により、PIK3CA 遺伝子変異大腸がんにおいて、グルタミン枯渇下ではアスピリンの抗腫瘍効果が弱まることを発見しました。さらにその原因として、アスピリンがグルタミン代謝を活性化させていることを、網羅的遺伝子発現解析 (RNA-seq) を用いて明らかにしました。本研究成果をさらに発展させることで、『がんゲノム・代謝を標的としたアスピリンによるがん精密医療』の確立が期待されます。

【論文基礎情報】

● 掲載誌情報	<ul style="list-style-type: none">● 雑誌名 Cancers● 発表媒体 <input checked="" type="checkbox"/> オンライン速報版 <input type="checkbox"/> ペーパー発行 <input type="checkbox"/> その他● 雑誌の発行元国 スイス● オンライン閲覧 可 (URL) https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1097● 掲載日 2020年4月30日 (現地時間)
論文情報	論文タイトル (英・日) (英) Deactivation of Glutaminolysis Sensitizes <i>PIK3CA</i> -Mutated Colorectal Cancer Cells to Aspirin-Induced Growth Inhibition (日) PIK3CA 変異大腸がん細胞において、アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝が治療標的となる 筆頭著者 京都府立医科大学 分子標的予防医学 朴将源 (現：関西医科大学附属病院がんセンターセンター助教)

	責任著者 京都府立医科大学 分子標的予防医学 渡邊元樹 共同著者 有 京都府立医科大学 創薬医学 助野真美子 京都府立医科大学 分子病態病理学 矢追毅 関西医科大学 附属生命医学研究所 侵襲反応制御部門 廣田喜一 京都府立医科大学 内分泌・乳腺外科 飯塚まひろ 京都府立医科大学 分子病態病理学 伊東恭子 京都府立医科大学 創薬医学 酒井敏行
研究情報	研究課題名 ケミカルバイオロジーを用いた食品成分によるがん予防効果の作用機序解明およびがん治療への応用開発 代表研究者 京都府立医科大学 分子標的予防医学 渡邊元樹 共同研究者 無 資金的関与 有（文末に記載）

【論文概要】

1 研究分野の背景や問題点

抗血小板薬として幅広く利用されているアスピリンは、近年その抗腫瘍効果が注目されており、がん予防・治療を目的としたドラッグ・リポジショニング（注1）の最有力候補として世界中で注目されています。しかしながら、消化性潰瘍や出血傾向など、アスピリンによる副作用が無視できないことから、アスピリンの抗腫瘍効果を事前に予測するバイオマーカーの探索や、アスピリンの抗腫瘍効果をより安全に、より効果的に高めるための併用治療薬の開発が精力的に進められています。

そうしたなか、がんゲノム解析の進歩により、アスピリンの抗腫瘍効果とがんゲノムとの関係が明らかとなってきており、とりわけ、大腸がんの10～20%を占めるPIK3CA（注2）遺伝子変異大腸がんにおいて、アスピリンの効果が高いという臨床データが近年、相次いで報告されています。しかしながら、その詳細なメカニズムに関しては明らかではなく、世界中で基礎研究が続けられています。一方、がん細胞は正常細胞と異なり、様々な代謝経路の異常が過剰な細胞増殖を支えていることが知られており、PIK3CA 遺伝子変異がん細胞においても、アミノ酸代謝のひとつである、グルタミン代謝が活性化することから、我々は「PIK3CA 遺伝子変異によるグルタミン代謝の増進が、アスピリンの感受性に影響を与えているのではないか」と仮説を立て、研究をスタートさせました。

2 研究内容・成果の要点

まず我々は、アスピリンの効果予測因子として知られるPIK3CA 遺伝子変異の有無や、細胞培養液中のグルタミンの有無が、アスピリンの細胞増殖抑制効果に影響を与えるかについて検証しました。その結果、PIK3CA 遺伝子変異をもつ大腸がん細胞は、培養液のグルタミンを除去することにより、アスピリンの感受性が低下することを発見しました（図1）。



図1 PIK3CA変異(±)SW48細胞を用いて培地中のグルタミンのある・無しでアスピリンの抗腫瘍効果を比較したところ、PIK3CA変異細胞においてのみ、グルタミン除去下でアスピリンの感受性が低下した。

次に、培養液中のグルタミンを除去した場合に誘導される、アミノ酸代謝のマスターレギュレーターである転写因子 ATF4 が、アスピリン処理した場合にも発現誘導されることを分子生物学的手法を用いて確認しました。これは、アスピリンががん細胞のグルタミン取り込みを促進している可能性を示します。そこで、アスピリン処理が遺伝子発現に及ぼす影響を網羅的遺伝子解析 (RNA-seq) (注 3) を用いて解析したところ、アミノ酸の細胞内への取り込みを司るトランスポータータンパク質に関連する遺伝子群の発現上昇を認めました (図 2)。



図2 次世代シーケンサーを用いてがん細胞の網羅的遺伝子解析 (RNA-seq)を行ったところ、アスピリンによるグルタミン代謝関連遺伝子の活性化を認めた。

さらにアスピリン処理により複数のグルタミン代謝関連酵素が発現上昇することを見出し、これまで知られていなかった「アスピリンが ATF4 の発現誘導を通じて、がん細胞内のグルタミン代謝を活性化させる」という新規知見を得ました。そのことをアスピリンを用いたがん予防・治療に応用するため、PIK3CA 大腸がん細胞に対して、アスピリンとさ

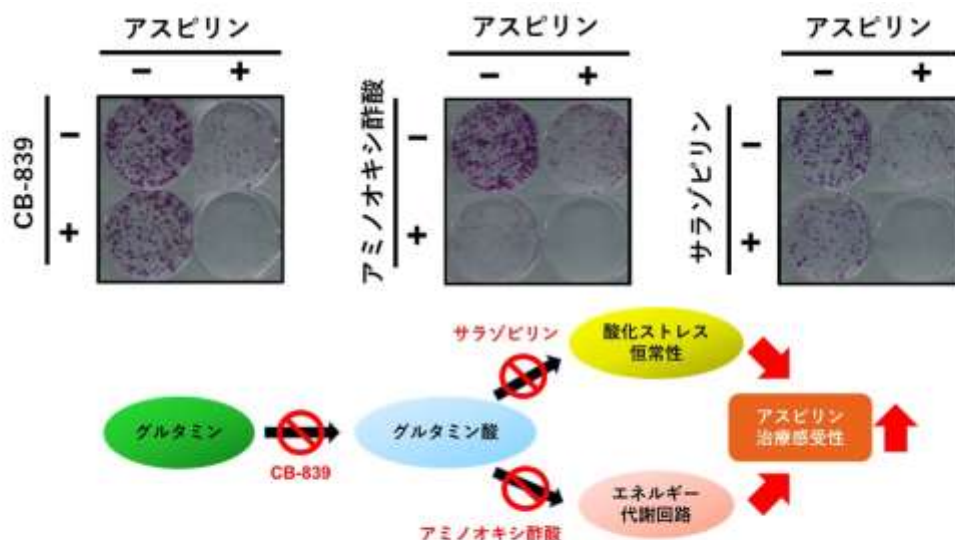


図3 アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝をさまざまな薬剤で阻害することにより、アスピリンと相乗的に抗腫瘍効果を発揮した。

さまざまなグルタミン代謝阻害薬を、長期間（1週間）にわたり併用処理したところ、相乗的ながん細胞のコロニー形成抑制効果を認めました。これにより、アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝が、酸化ストレスによる耐性や、エネルギー代謝回路の活性化を通じて、がん細胞の生存に重要であることが示唆されたとともに、アスピリンとグルタミン代謝阻害薬の併用療法が、アスピリン単剤治療と比べ、より効果的な治療選択肢となる可能性を示しました（図3）。

3 今後の展開と社会へのアピールポイント

本研究は、PIK3CA 変異大腸がんにおいて、グルタミン枯渇環境ではアスピリンの抗腫瘍効果が十分に発揮されないことを明らかにしました。

また、その分子メカニズムとしてアスピリンがグルタミン代謝を活性化することを示しました。さらには、アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝を阻害することで、よりアスピリンの抗腫瘍効果を高められる可能性を示しました。

近年、がん遺伝子解析をもとにした『精密医療（プレジジョン・メディシン）』が注目されていますが、我々は今回、がんゲノム医療の時代に、がんゲノムのみを標的とする医療は不十分で、環境（がん細胞の代謝環境）にも注目する重要性を明らかにし、必要性を提案しました。本研究をさらに発展させることにより、アスピリンのがん予防・治療効果を最大限に発揮する治療方法の開発が期待され、『ゲノムと代謝を標的とした新時代のがん精密医療の実現』に貢献するものと考えております（図4）。我々の研究室は本年より、アスピリンによる大腸がん予防研究の第一人者である武藤倫弘教授を迎え、「がん予防薬の1剤目を世に出す」ことを合言葉に、今後も先鋭的ながん予防研究の成果を社会に届けられるよ

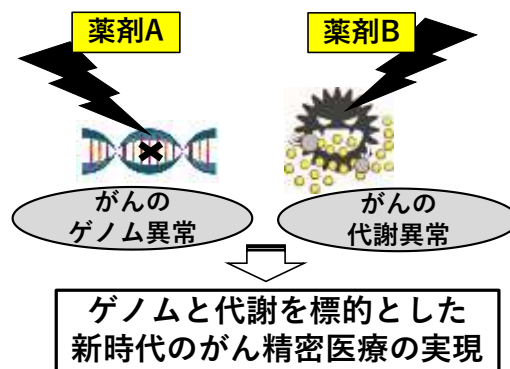


図4 がんのゲノム異常と代謝異常の双方を狙い撃つがんの精密医療

う、チーム一丸となって取り組んでまいります。

用語解説

注1 ドラッグ・リポジショニング

ヒトでの安全性や体内動態が確認されている既承認薬について、新たな薬効を見だし、別の疾患に対する治療薬として開発する手法を指します。安価で確実性の高い新薬開発に有用であると言われていています。例えば、かつて睡眠薬として使用されていたサリドマイドはその副作用のため、一時使用中止となっていましたが、現在は十分な安全管理のもと、多発性骨髄腫という血液がんに対する抗がん剤として使用され再注目されています。

注2 PIK3CA

細胞内のシグナル伝達においてさまざまな役割を果たすホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (PI3K) をコードする遺伝子。この遺伝子に変異が起これば、細胞の異常な増殖を引き起こし、がんの原因になると言われています。大腸がん、乳がんなど、さまざまながんにおいて、PIK3CA 遺伝子の変異を認め、がんに対する有望な治療標的として注目されています。

注3 RNA-seq

大量の遺伝子配列データが得られる次世代シーケンサーを利用して、遺伝子発現解析におけるさまざまな目的に対応する手法です。得られたデータを用いてバイオインフォマティクス解析を行うことで、代謝経路やシグナル伝達経路への影響を評価することができます。

本研究は以下の研究費の支援を受けて行われました。

- ・一般財団法人京都予防医学センター がん研究助成 (2019 年)
- ・私立大学研究ブランディング事業「難治性免疫・アレルギー疾患の最先端研究拠点大学としてのブランド形成」(2018 年～2020 年)

< 研究に関すること >	< 広報に関すること >
京都府立医科大学 分子標的予防医学・講師・渡邊元樹 電 話：075-251-5338 E-mail：mtkw@koto.kpu-m.ac.jp	京都府立医科大学 広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋 電 話：075-251-5275 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp