

研究報告書

「生体の恒常性変容とがん進行の相互関係の基盤解明」

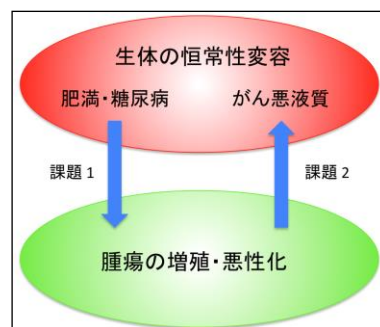
研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年11月～平成30年3月

研究者: 平林 享

1. 研究のねらい

生体の恒常性の変容とがんの進行には密接な相互関係があることが示唆されている(図)。肥満による生体の恒常性の変容は2型糖尿病、心疾患や腎臓障害などの合併症を併発させるが、近年、多様ながんの罹患および悪性化リスクの上昇との相関が明らかになってきた。肥満人口は世界的に飛躍的に増加しており、これに伴ってがん患者数が急増する可能性があることが世界的に深刻な懸念となっている。一方、がんの進行は全身性の筋肉の消耗を伴うがん悪液質などの生体の恒常性の変容を誘導し、がん患者の生活の質や予後を大きく悪化させる。がんに対する有効な予防法確立、またがん患者の福祉向上のためにも、治療標的の同定が社会的要望となっているが、その立脚点とすべき生体の恒常性の変容とがんの相互関係の本態は依然として不明な点が多い。



本研究課題では、モデル生物キイロショウジョウバエ (*Drosophila melanogaster*) を用いて生体の恒常性の変容とがんの進行の相互関係の基本原則を個体レベルで解明することを目指した。ショウジョウバエは生活環が短く、飼育や遺伝学的解析が容易であるなど、他のモデル生物と比較して優れた特徴を複数有している。このような背景からショウジョウバエは近年、代謝関連疾患やがんなどのヒトの疾患を個体レベルで解析可能なモデル生物として重用されている。そこで、ショウジョウバエ肥満・糖尿病モデルとショウジョウバエがんモデルを組み合わせ、以下の2つの研究課題に取り組んだ。

(研究課題1) 肥満・糖尿病ががんの増殖・悪性化を促進する分子機序の解明。

(研究課題2) がんの進行が骨格筋の消耗などの悪液質を誘導する分子機序の解明。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究期間中に私どもは、肥満・2型糖尿病がどのようにがんの進行を促進するのか、その分子機序の一端を明らかにした。ショウジョウバエに高糖質食を与え、肥満・2型糖尿病を誘導すると全身性のインスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症が惹起されるが、がん遺伝子 Ras と Src を活性化した腫瘍(Ras/Src 活性化腫瘍)はインスリン抵抗性にならずに、逆にインスリンの感受性が亢進する結果、インスリンやグルコースを効率よく利用し腫瘍の増殖が促進される。本研究では Ras/Src 活性化腫瘍が腫瘍外部のインスリンやグルコースなどの栄養状態を感知し、腫瘍が自身の代謝(インスリンの感受性)を変化させる詳細な分子機序を明らかにした。

高糖質食負荷によって腫瘍が増殖・悪性化した個体では悪液質様の骨格筋の消耗が認められた。私どもは本研究期間中に、骨格筋の消耗を誘導する腫瘍由来の液性分子を同定することに成功した。また腫瘍は、骨格筋の消耗を誘導した結果遊離したアミノ酸を栄養源にして増殖していると考えられる。私どもは、腫瘍増殖に必要な不可欠なアミノ酸トランスポーターも同定した。

(2) 詳細

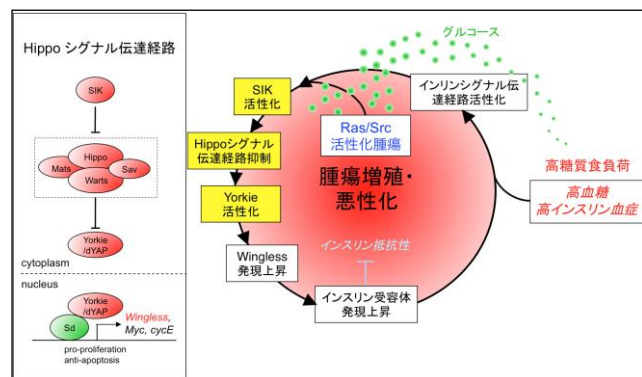
研究課題1「肥満・糖尿病ががんの増殖・悪性化を促進する分子機序の解明」

研究の背景:

これまでに、高糖質食を与えた Ras/Src 腫瘍モデルショウジョウバエで腫瘍が悪性化する機序を解析してきた。すなわち、高糖質食誘導 Ras/Src 腫瘍悪性化モデルでは、Wingless (ほ乳類の Wnt) の発現上昇を介してインスリン受容体の発現が上昇することにより腫瘍細胞のインスリン感受性が上昇し、インスリン抵抗性が回避される。その結果、腫瘍細胞は肥満・糖尿病様となった生体の豊富なインスリンおよびグルコースを有効利用し、腫瘍の増殖を促進する。しかし、なぜ高糖質食特異的に Ras/Src 腫瘍で Wingless の発現が上昇するのかは不明であった。

研究成果:

私どもは、高糖質食により誘導された Ras/Src 悪性化腫瘍では、AMP キナーゼファミリーに属するセリン・スレオニンキナーゼである Salt-inducible kinase (SIK) が活性化していることを見いだした。SIK は Hippo シグナル伝達経路の負の調節因子であることが報告されている。



高糖質食誘導 Ras/Src 腫瘍で活性化した SIK は、Hippo シグナル伝達経路を抑制し、転写補助因子である Yorkie を活性化した。Yorkie の活性化はその標的遺伝子である Wingless の発現を誘導し、インスリン受容体の発現を誘導した。この一連のシグナル伝達経路 (SIK → Yorkie → Wingless → インスリン受容体) を活性化することによって、高糖質食を与えた個体の Ras/Src 腫瘍はインスリン抵抗性を回避し、肥満・糖尿病様個体の豊富なインスリンおよびグルコースを効率的に利用することによって、腫瘍の増殖を促進することが明らかとなった。また、Ras/Src 腫瘍でのインスリンシグナルの活性化は、さらに SIK の活性を惹起することで、自己増幅回路が形成され、腫瘍の増殖がさらに促進されることも明らかとなった。

達成状況:

本研究内容は2015年11月に eLife 誌に発表した(「5. 主な研究成果リスト」)(1) 原著論文)。本研究は腫瘍自身の代謝を変化させることによって、肥満・糖尿病様個体の豊富なインスリンおよびグルコースを効率的に利用するという、腫瘍が高糖質食・肥満に応答して増殖を促進する分子機序の一旦を解明した点で意義があると考えている。

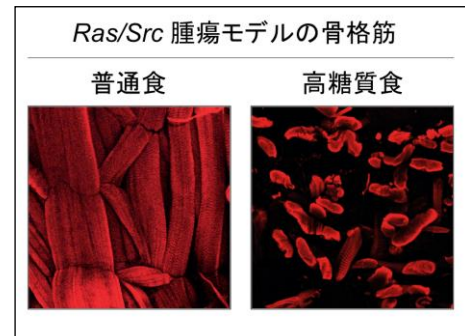
研究課題2「がんの進行が骨格筋の消耗などの悪液質を誘導する分子機序の解明」

研究の背景:

がんの進行はがん悪液質に代表される複合的な生体の恒常性変容を惹起し、がん患者の生活の質や予後に大きな影響を与えている。しかしながら、その病態発症の基本原理はいまだ不明であり、また、有効な治療法も見いだされていない。したがって、がんの進行による生体の恒常性変容の病態の解析およびその病態形成に関わる分子機序の解明は重要な課題となっている。

研究成果:

高糖質食を与え、肥満・糖尿病を誘導した Ras/Src 腫瘍(高糖質誘導 Ras/Src 腫瘍)モデルシヨウジョウバエではその腫瘍が著しく増殖し悪性化する。また、この個体では、骨格筋(体壁筋)の著しい消耗など、がん悪液質と関連する全身性の恒常性変容が認められた(図)。



がん悪液質の進行にはがん組織から分泌された液性分子が関わることを示唆されている。したがって、Ras/Src 腫瘍から分泌された液性分子が骨格筋の消耗を誘導している可能性がある。そこで、腫瘍のトランスクリプトーム解析を行い、高糖質誘導 Ras/Src 腫瘍で発現が上昇している液性分子を同定した。発現が有意に上昇していた60の液性分子のうち、qPCR によって、51の液性分子の発現上昇を確認した。次に、この51の液性分子のそれぞれを Ras/Src 腫瘍から RNAi を用いてノックダウンし、高糖質を与えた時の筋肉の消耗を抑制できるかを指標にした遺伝子スクリーニングを行った。その結果、いくつかの液性分子が有力な候補として同定された。現在これらの液性分子が骨格筋の消耗を誘導する分子機序の詳細を解析中である。

骨格筋の消耗によって、骨格筋のタンパク質はアミノ酸に分解されるが、腫瘍はそのアミノ酸を栄養源にして増殖していると考えられている。しかし、腫瘍がこれらのアミノ酸を取り込み、利用する分子機序は未だ不明である。私どもは腫瘍のトランスクリプトーム解析を行い、高糖質誘導 Ras/Src 腫瘍で発現が有意に上昇しているトランスポーターを同定した。その分子の発現を腫瘍細胞で抑制したところ、高糖質食による腫瘍の悪性化が劇的に抑制された。興味深いことに、この分子の発現を野生型の細胞で抑制しても細胞の増殖に全く影響がなかった。したがって、この分子は高糖質食による腫瘍の増殖促進に不可欠であるが、通常の細胞増殖には不必要である可能性が高く、がん細胞の治療標的になりうると考えられた。

達成状況:

高糖質誘導 Ras/Src 腫瘍で発現が上昇し、骨格筋消耗を誘導可能な液性因子を複数同定した。現在、そのうちの1分子に関して、骨格筋の消耗を誘導する詳細な分子機序の解析が進行している。また、高糖質誘導 Ras/Src 腫瘍で発現が上昇し、増殖促進に不可欠なトランスポーターも同定した。これらの知見をまとめて原著論文として発表できるよう努めていく。

3. 今後の展開

研究課題1「肥満・糖尿病ががんの増殖・悪性化を促進する分子機序の解明」

研究課題1では、腫瘍が高糖質食・肥満に応答して増殖を促進する詳細な分子機序を解明した。しかし、このような分子機序がRas/Src活性化腫瘍に特異的な現象なのか、それともすべての腫瘍に普遍的な現象なのか新たな課題も見つかった。今後は、さまざまなショウジョウバエ・腫瘍モデルを用いて、どのような遺伝子変異を持った腫瘍が高糖質食応答を示すのかを検証していく。

研究課題2「がんの進行が骨格筋の消耗などの悪液質を誘導する分子機序の解明」

研究課題2では、研究の中核となる、骨格筋の消耗を誘導する腫瘍由来の液性分子を同定できたが、その作用機序の詳細が未だ詰め切れていない。今後は分子機序の細部を解析し、原著論文として公表することを目指す。

4. 評価

(1) 自己評価

(研究者)

[研究目的の達成状況]

研究課題1の「肥満・糖尿病ががんの増殖・悪性化を促進する分子機序の解明」は肥満・糖尿病ががんの増殖・悪性化を誘導する分子機序の一端を明らかにし、論文として発表することができた(「5. 主な研究成果リスト」(1)[原著論文])ので、研究目的をおおむね達成できたと考えている。

研究課題2の「がんの進行が骨格筋の消耗などの悪液質を誘導する分子機序の解明」は、骨格筋消耗を誘導する腫瘍分泌液性分子の絞り込みと遺伝子スクリーニングに時間がかかったが、いくつかの候補液性因子が同定できた。また、同時に遺伝子スクリーニングにより、腫瘍で発現が亢進しているアミノ酸トランスポーターも同定できた。しかし、候補液性分子がどのように骨格筋消耗を誘導するのか、骨格筋消耗産物であるアミノ酸が実際に腫瘍の栄養源となっているのか、その際私どもが同定したトランスポーターが機能的な役割をはたしているのかなど、解析は端緒についたばかりであり、今後さらなる解析が必要である。

[研究の進め方(研究の実施体制及び研究費執行状況)]

イギリスで研究室を立ち上げるとほぼ同時期に、さきがけ研究が開始した。研究の遂行に必要な機器や備品の多くをさきがけ研究費によってサポートしていただいたことに大変感謝している。最初の1年間は異国での生活および研究室のセットアップ(機器・備品の整備や人員のリクルートメント)に多くの時間を割いてしまい、新たな研究を効率的に推進するのは困難であった。この時期は進行中であった研究課題(研究課題1)を自分の手で論文としてまとめるのに費やした。ここで一報、筆頭著者かつ責任著者の論文を発表することができたのは良かったが、新しい研究課題(研究課題2)への取り組みが遅くなってしまった。2年目からは研究スタッフ、大学院生やさきがけ研究費でサポートしていただいた実験補助員などの人員が揃い、本格的に新しい研究課題(研究課題2)への取り組みを開始した。研究費執行状況は良好であった。

[研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果(今後の見込みを含む)]

さがけ研究の成果である研究課題1の論文の発表後、英文総説執筆の依頼をいただき、肥満とがんの関係についてショウジョウバエ・モデルで得られた私どもの知見をまとめる機会を得た(「5. 主な研究成果リスト」(3)その他の成果 [英文総説])。この総説執筆依頼は私どもの研究内容が国際的に評価されていることを裏付けるものであり、私どもの研究を広く世界に発信することができた。本研究において私どもが解明した分子機序がヒトのがんでも見られるのか、今後検証されていくことを期待する。

骨格筋の消耗を誘導する腫瘍由来の液性分子を同定に成功した。この分子がヒトのがん悪液質にも関わっているかどうかを検証されれば、現在有効な治療薬がない癌悪液質の治療標的としての可能性が考えられ、社会への波及効果は大きいと考えられる。

また、高糖質食による腫瘍の増殖に不可欠であるトランスポーターを同定した。このトランスポーターは通常の細胞増殖には不要であり、がん細胞の治療標的になると考えられる。今後はこのトランスポーターがヒトがん細胞でも発現が亢進しているか、ヒトがんノ増殖に必要であるかを解析し、がん細胞治療標的となりうるか、研究を鋭意すすめていく。ヒトのがんでの有効性が検証されれば、新たながん治療標的としての可能性が広がり、本研究の推進がさらに重要性を増していくものと考えられる。

[その他の事項]

私は2007年以降海外で研究を続けてきたので、日本の研究者や学会とのつながりが希薄になっていたが、さがけ研究者との交流を通して、日本国内の学会のシンポジウムやセミナーに声をかけていただく機会が増え、私どもの研究内容を広く伝えることができた。また、2017年5月に参加した Asia-Pacific Drosophila Research Conference において、私の研究室の大学院生が研究課題2の内容を発表し、ポスター大賞を受賞した。また、2017年9月にロンドンで開催された European Drosophila Research Conference (ヨーロッパ最大のショウジョウバエ学会)では Physiology & Metabolism セッションの共同座長(co-chair)を拝命し、シンポジウムの企画およびシンポジウム当日の議長を勤めた。これらは私どもの研究内容が国際的に評価されていることを裏付けるものであり、さがけ研究での大きな成果の一つであると考えている。また、さがけ研究者との共同研究も立ち上がり、研究者としての飛躍につながった。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

(研究総括)

生体の恒常性の変容とがんの進行には密接な相互関係があることが示唆されている。肥満による生体の恒常性の変容は2型糖尿病、心疾患や腎臓障害などの合併症を併発させるが、近年、多様ながんの罹患および悪性化リスクの上昇との相関も明らかになってきた。

平林章研究者は、肥満・2型糖尿病がどのようにがんの進行を促進するのかをショウジョウバエを用いて明らかにするという非常にユニークな研究を立案し、ショウジョウバエに高糖質食を与え、肥満・2型糖尿病を誘導すると全身性のインスリン抵抗性、高血糖、高インスリン血症が惹起されるが、がん遺伝子RasとSrcを活性化した腫瘍(Ras/Src 活性化腫瘍)はインスリン抵抗性にならずに、逆にインスリンの感受性が亢進する結果、インスリンやグルコースを効率よく利用し腫瘍の増殖が促進されること、ならびにその分子機序を明らかにした。

一方、本研究者はがんの進行が骨格筋の消耗などの悪液質を誘導する現象についても、ショウジョウバエを用いてその原因となる有力な遺伝子を既に同定している。今後は、ショウジョウバエで得られた知見のヒトのがんにおける検証が重要で有り、その結果が多いに待たれる。

さがけ研究者に採択されたことで、日本人の研究者とのネットワークを構築することができ、そのことも研究者としての飛躍に繋がった一因と考えられる。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. Susumu Hirabayashi and Ross Cagan. Salt-inducible kinases mediate nutrient-sensing to link dietary sugar and tumorigenesis in *Drosophila*. *eLife*. 2015, 4, e08501.

(2) 特許出願

研究期間累積件数: 0件

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

[英文総説]

Susumu Hirabayashi. The interplay between obesity and cancer: a fly view.
Disease Models & Mechanisms. 2016, 9, 917–926. (Invited Review)

[講演・セミナー]

1. 北海道大学 遺伝子病制御研究所 札幌 2016 年 6 月
2. 理化学研究所 多細胞システム形成研究センター 神戸 2016 年 12 月
3. University of Helsinki, Department of Biosciences ヘルシンキ 2017 年 6 月

[招待講演・学会・シンポジウム]

1. 第 75 回 癌学会学術総会 シンポジウム 横浜 2016 年 10 月
2. 第 39 回 日本分子生物学会年会 シンポジウム 横浜 2016 年 12 月
3. 4th Asia-Pacific *Drosophila* Research Conference シンポジウム 大阪 2017 年 5 月
4. ERATO/AMED-CREST/PRESTO Joint International Symposium 京都 2017 年 12 月
5. 2017 年度 生命科学系学会合同年次大会 シンポジウム 神戸 2017 年 12 月
7. Tokyo 2018 Cell and Developmental Biology Meeting シンポジウム 東京 2018 年 6 月

[プレスリリース]

2015 年 11 月 17 日プレスリリース(MRC London Institute of Medical Sciences, Imperial College London)
Cancer cells poised for growth when opportunity knocks.
(<https://lms.mrc.ac.uk/cancer-cells-poised-growth-opportunity-knocks/>)