

[PRESS RELEASE]

令和2年3月4日



京都府立大学法人
京都府立医科大学
KYOTO PREFECTURAL UNIVERSITY OF MEDICINE

再発脳腫瘍モデルにおけるがんの代謝経路と ATP エネルギー 産生経路の解明

～代謝物プロファイリングによる次世代医療の基盤研究～

京都府立医科大学大学院医学研究科腫瘍分子標的治療学の高島康郎助教と山中龍也教授らの研究グループは、原発性中枢神経系リンパ腫（primary central nervous system lymphoma: PCNSL）患者に対して標準治療（＝大量メトトレキサート投与）を施してもほとんどの症例で脳内腫瘍が再発することから、その培養細胞モデルを構築して細胞内代謝物の測定を行い、PCNSLにおける細胞型特異的解糖系亢進と酸化ストレス耐性獲得に関連する代謝経路およびシグナル経路を明らかにしました。本研究成果は、2020年2月27日、米国癌学会機関誌 Clinical Cancer Research（クリニカル・キャンサー・リサーチ）オンライン速報版に掲載されましたのでお知らせいたします。

本研究成果はメトトレキサート耐性再発 PCNSL 腫瘍における遺伝子診断による抗がん剤の選択や分子標的治療などの研究開発に資するものと考えられます。山中教授らの研究グループでは国内の PCNSL 患者の検体を用いたゲノム解析なども行っており、様々なアプローチによる研究結果を統合解析することで、より正確な診断および予後予測評価式の構築、分子マーカーあるいは分子標的の同定を行っていきます。

【論文基礎情報】

掲載誌情報	雑誌名 Clinical Cancer Research 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 United States オンライン閲覧 可（有料） https://clincancerres.aacrjournals.org/content/early/2020/02/27/1078-0432.CC.R-18-3851 掲載日 2020年2月27日
論文情報	論文タイトル Metabolome analysis reveals excessive glycolysis via PI3K/AKT/mTOR and RAS/MAPK signaling in methotrexate-resistant primary CNS lymphoma-derived cells（メタボローム解析はメソトレキサート耐性原発性中枢神経系リンパ腫由来細胞における PI3K/AKT/mTOR および RAS/MAPK シグナリングを介した過剰な解糖系を明らかにする） 代表著者 京都府立医科大学大学院医学研究科腫瘍分子標的治療学 山中 龍也 共同著者 京都府立医科大学大学院医学研究科腫瘍分子標的治療学 高島 康郎

～京都府立医科大学は 2022 年、創立 150 周年を迎えます～

【論文概要】

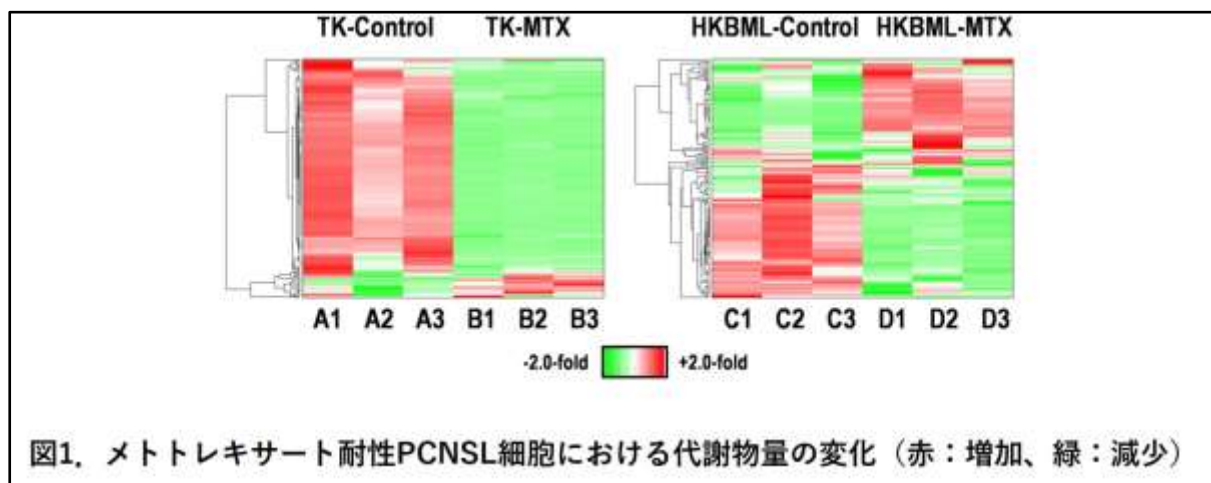
1. 研究分野の背景や問題点

原発性中枢神経系リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) は脳や脊髄などに原発する悪性リンパ腫で、病理学的には「びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫」および「非ホジキンリンパ腫」に分類される脳腫瘍です。PCNSL は原発性脳腫瘍の 3%、あるいは非ホジキンリンパ腫の 1% を占める極めて頻度の低い脳腫瘍ですが、近年、増加傾向にあります。標準的な治療法として大量メトトレキサート投与とそれに続く放射線全脳照射が用いられますが、ほとんどの症例において再発し、患者の全生存期間の中央値はおよそ 4 年となっています。

山中教授らの研究グループはこれまでにメトトレキサート耐性 PCNSL 由来細胞株を樹立して薬剤感受性および細胞表面タンパクを修飾する N 型糖鎖構造の細胞型特異的差異を明らかにしてきました (Hayano et al., Int J Clin Oncol 2019, Takashima et al., BMC Cancer 2019)。本研究では、メトトレキサート耐性 PCNSL 細胞内における包括的代謝物プロファイリングを行い、腫瘍増殖を促す細胞型特異的代謝経路およびシグナル経路の解析を行っています。

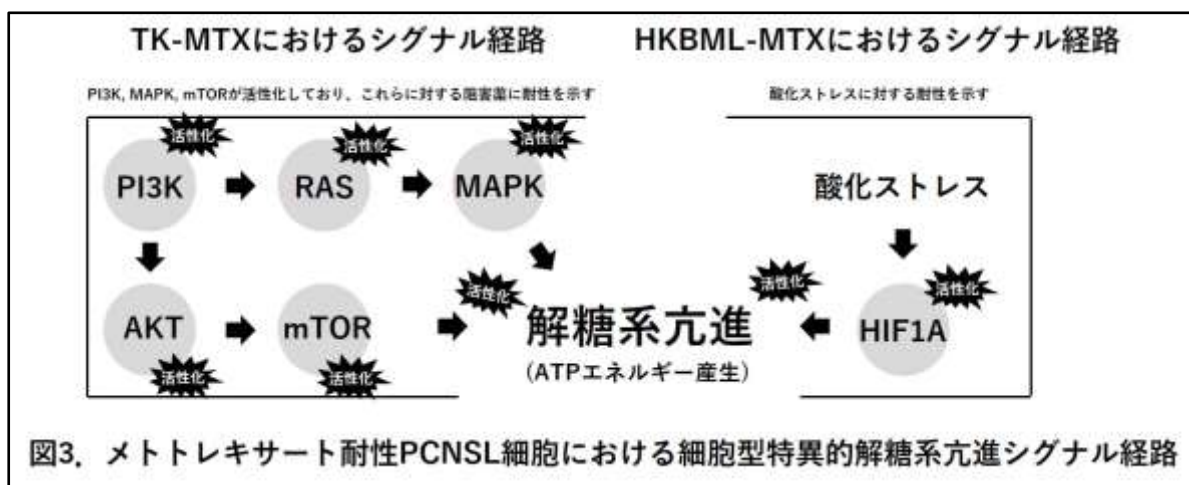
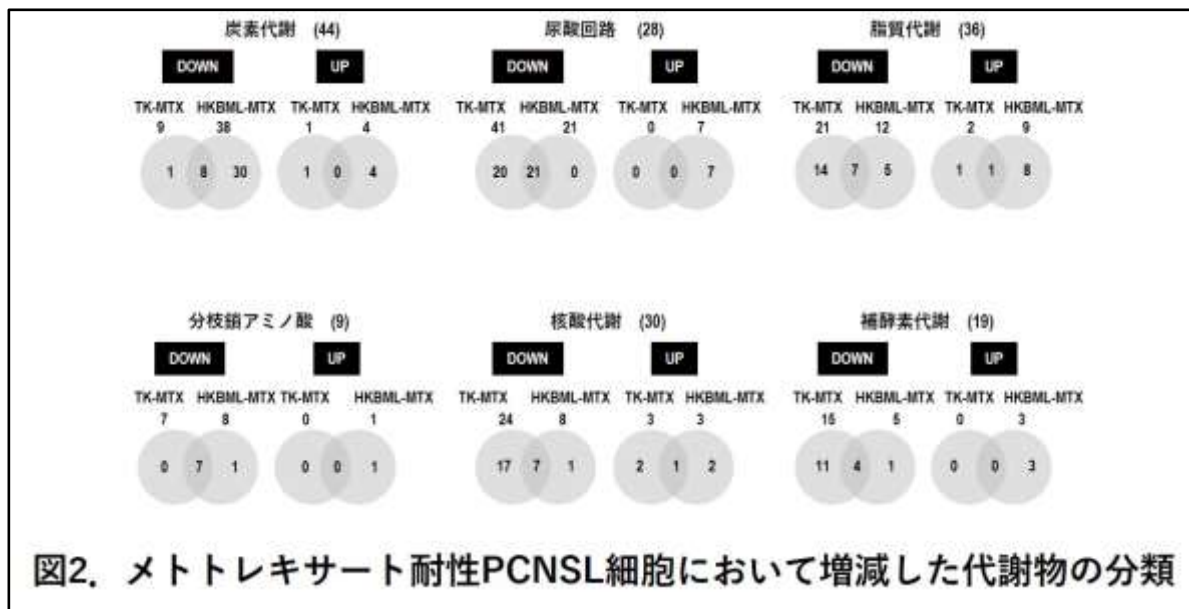
2. 研究内容・成果の要点

PCNSL の腫瘍増殖を促す代謝経路および細胞内シグナル経路を明らかにするため、PCNSL 由来細胞であるメトトレキサート耐性 TK 細胞 (TK-MTX) およびメトトレキサート耐性 HKBML 細胞 (HKBML-MTX) を用いて、キャピラリー電気泳動-飛行時間型質量分析 (capillary electrophoresis-time-of-flight mass spectrometry: CE-TOF-MS) によりメタボローム解析を行ったところ、炭素、脂質、核酸、尿素、分枝鎖アミノ酸、および補酵素の代謝経路に含まれる代謝物が TK-MTX において 188 個、HKBML-MTX において 169 個、検出されました。TK-MTX では前述に関する代謝物量が全体的に減少していましたが、HKBML-MTX では尿素、分枝鎖アミノ酸、および補酵素の代謝経路に関する代謝物が増加していました (図 1、図 2)。



TK-MTX および HKBML-MTX の両者において乳酸脱水素酵素の活性化を伴う解糖系の亢進と ATP 量増加が認められ、いずれのメトトレキサート耐性 PCNSL 細胞においても Warburg 効果が確認されました。これらの結果は、PCNSL において主に解糖系により ATP 産生がなされ、腫瘍増殖のエネルギー源となっていることを示しています。しかしながら、この解糖系亢進に至る両者の細胞内シグナル経路は異なっており、TK-MTX では RAS/MAPK および PI3K/AKT/mTOR シグナル

経路の活性化に依存していましたが、HKBML-MTX では酸化ストレス耐性獲得による低酸素応答の活性化に依存していることが分かりました。(図3)。以上の結果は、PCNSL の細胞型を詳細に診断し、その細胞型に即した治療法を選択する必要があることを示唆しています。



3. 今後の展開と社会へのアピールポイント

山中教授らが独自に樹立したメトトレキサート耐性 PCNSL 細胞を用いたメタボローム解析による代謝物量の測定結果などから、細胞型特異的代謝経路およびシグナル経路が存在することが分かりました。これらの結果はメトトレキサート耐性再発 PCNSL 腫瘍における遺伝子診断による抗がん剤の選択や分子標的治療などの研究開発に資するものと考えられます。山中らの研究グループでは国内の PCNSL 患者の検体を用いたゲノム解析なども行っており (Takashima et al., Sci Rep 2019)、様々なアプローチによる研究結果を統合解析することで、より正確な診断および予後予測評価式の構築、分子マーカーあるいは分子標的の同定を行っていきます。

本研究は日本学術振興会科学研究費助成事業基盤研究 (B)16H05441 および基盤研究 (C)18K09001 の支援により実施されました。

4. 参考文献

Hayano A, Takashima Y, Yamanaka R. Cell-type-specific sensitivity of bortezomib in the methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells. *Int J Clin Oncol*. 2019 Sep;24(9):1020-1029.

Takashima Y, Yoshimura T, Kano Y, Hayano A, Hondoh H, Ikenaka K, Yamanaka R. Differential expression of N-linked oligosaccharides in methotrexate-resistant primary central nervous system lymphoma cells. *BMC Cancer*. 2019 Sep 11;19(1):910.

Takashima Y, Kawaguchi A, Sato R, Yoshida K, Hayano A, Homma J, Fukai J, Iwadata Y, Kajiwara K, Ishizawa S, Hondoh H, Nakano M, Ogawa S, Tashiro K, Yamanaka R. Differential expression of individual transcript variants of PD-1 and PD-L2 genes on Th-1/Th-2 status is guaranteed for prognosis prediction in PCNSL. *Sci Rep*. 2019 Jul 10;9(1):10004.

5. 用語の説明

- ・メトトレキサート：葉酸代謝拮抗剤。核酸合成を阻害して細胞増殖を抑制する。
- ・メタボローム解析：代謝物質（核酸、アミノ酸、タンパク、糖などの低分子）の網羅的解析。
- ・RAS/MAPK（ラス/マップケイ）シグナル経路：がんの増殖を誘導するシグナル経路。
- ・PI3K/AKT/mTOR（ピーアイスリーケイ/エイケイティール/エムトール）シグナル経路：がんの増殖や細胞死を誘導するシグナル経路。
- ・Warburg（ワーブルク）効果：がん細胞が有酸素下において解糖系によって ATP エネルギーを生産すること。

<p><研究に関すること> 京都府立医科大学医学研究科 腫瘍分子標的治療学 助教 高島康郎 電 話：075-251-5111 内線 6957 E-mail：ytakashi@koto.kpu-m.ac.jp</p>	<p><広報に関すること> 広報センター [事務局：企画・研究支援課] 土屋 電 話：075-251-5804 E-mail：kouhou@koto.kpu-m.ac.jp</p>
---	--