

配信先： 宮城県政記者会、文部科学記者会、科学記者会



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<https://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和5年8月30日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

肝臓がんに対する新しい治療標的の可能性 ～葉酸代謝酵素の発現低下が肝臓がんの進展に寄与するメカニズムの解明～

【研究概要】

東北医科薬科大学 薬学部 感染生体防御学教室の佐々木雅人 准教授らは、長崎大学 医学部 山本一男 博士、近畿大学医学部 上田健 博士との共同研究により、栄養素のビタミンの一つである葉酸の代謝酵素の一つが、肝臓がんのがん進展抑制に寄与するメカニズムの一端を明らかにしました。また、この酵素遺伝子の発現が消失した肝臓がん細胞は、細胞内に存在するアデノシンーリン酸と類似の化合物に対する感受性が高いことを見出し、これが新たな抗がん剤となり得る可能性を示しました。

本研究成果は、令和5年8月18日付けで国際専門誌 Scientific Reports 誌に掲載されました。

【研究背景】

栄養素のビタミンの一つである葉酸は生体内で代謝を受け、プリンヌクレオチドの合成^{注1}、チミジル酸^{注2}の合成、S-アデノシルメチオニン^{注3}の合成、ホルミルメチオニン^{注4}の合成、アミノ酸代謝など多様な反応に寄与することが知られています。これらの反応を仲介する酵素の一つにアルデヒド脱水素酵素 1L1 (ALDH1L1)があり、主として肝臓細胞の細胞質に局在しています。これまでに、多くの肝臓がん組織ではALDH1L1遺伝子の発現が減弱していることや、ALDH1L1発現の低い肝臓がん患者では予後の生存率が低いことが知られていました。しかしながら、肝臓がん細胞におけるALDH1L1の役割については不明な点が多く残されていました。

【研究内容】

本研究では、ALDH1L1 発現の低い肝臓細胞と、その細胞に ALDH1L1 を発現させた細胞の2つの細胞を用いて、細胞内の代謝物の違いを網羅的解析法により解析しました。その結果、ALDH1L1 発現の低い肝臓がん細胞では、アミノ酸の一つであるセリンのレベルが高く保たれていることを見出し、葉酸サイクルが抑制されていることを見出しました。加えて、プリンヌクレオチドの生合成中間体の ZMP^{注5} のレベルが低く、すなわちプリンヌクレオチドの生合成が亢進していることを見出しました（図1）。一般に、がんの増殖時の細胞分裂では多くのプリンヌクレオチドが必要となります。がん細胞は ALDH1L1 発現を減弱させて、葉酸代謝を制限することで、プリンヌクレオチドの生合成を亢進させていることが示唆されました。また、ALDH1L1 発現の異なるこの2つの細胞における AICAr^{注6} に対する感受性を比較したところ、ALDH1L1 を発現させた細胞では AICAr に対して耐性を示し、ミトコンドリアの活性の指標の一つである分極状態が維持されているのに対し、ALDH1L1 発現の低い肝臓細胞では脱分極状態に陥り、セリンや ZMP の細胞内レベルの違いが複合的にミトコンドリアの活性に影響していることを示しました。

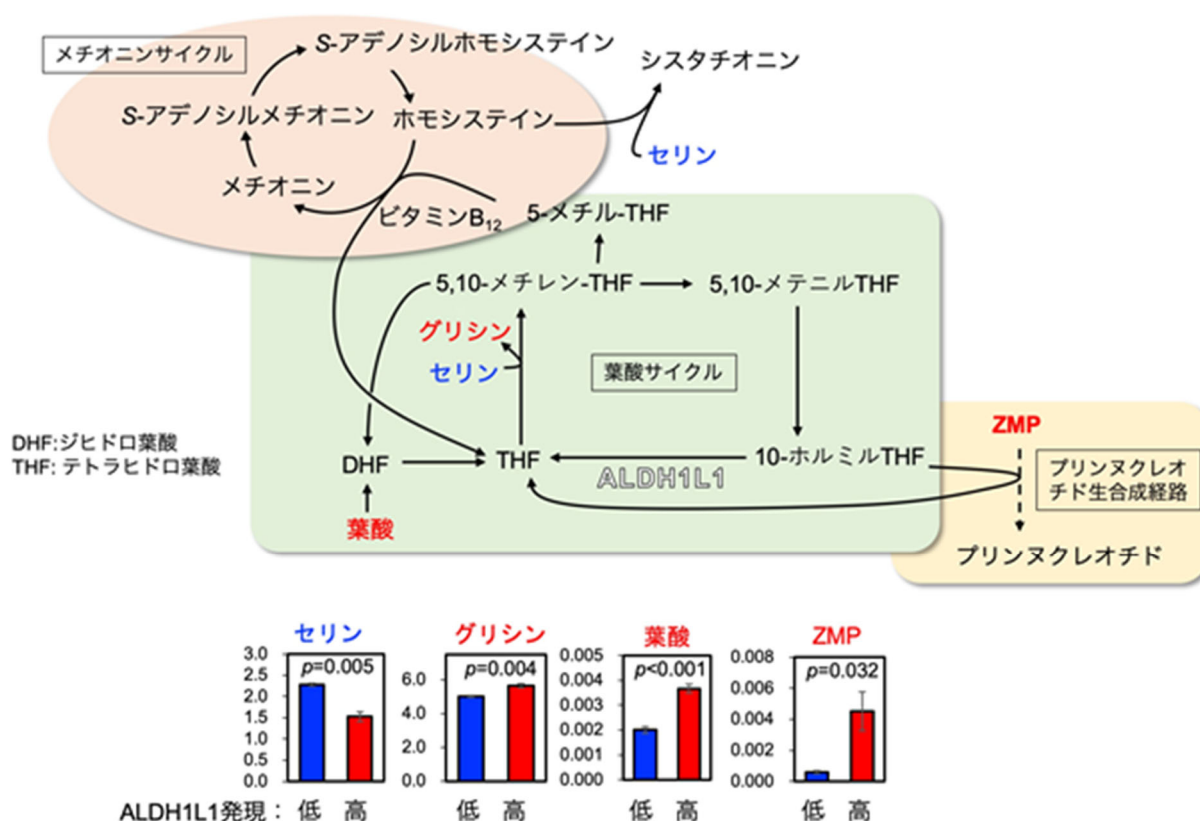


図1 ALDH1L1 発現による代謝変化

【今後の展望】

本研究では、肝がん細胞が ALDH1L1 発現を減弱させる結果がんの増悪に寄与すること、言い換えると、ALDH1L1 ががん抑制的に働くメカニズムの一端を明らかにしました。興味深いことに、ALDH1L1 発現の低い肝がん細胞では、AICAr に対して感受性を示し、一方で ALDH1L1 発現の高い細胞では耐性を示しました。このことは AICAr や AICAr と構造が類似する AMP アナログ^{注7} が、肝細胞がんの新規治療薬となる可能性を示しています。今後、AICAr による詳細な耐性メカニズムが解明され、有効な AMP アナログ製剤を探索することで、既存の肝がん治療薬を補完する薬剤が開発されることが期待されます。

【謝辞】

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業（20K05731, 17K01950）、SGH財団、鈴木謙三記念医科学応用研究財団、弘美医学研究助成基金の助成を受けて行われました。

【原著論文】

One-carbon metabolizing enzyme ALDH1L1 influences mitochondrial metabolism through 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide accumulation and serine depletion, contributing to tumor suppression.

掲載紙: *Scientific Reports*

<https://doi.org/10.1038/s41598-023-38142-5>

【著者】

佐々木雅人*、山本一男、上田健、色川隼人、武田洸樹、関根僚也、伊藤文恵、田中大、久下周佐、柴田信之（*責任著者）

【用語説明】

注1. DNAの構成塩基の種類の一つ。プリンヌクレオチド生合成では、最終的にアデニル酸、またはグアニル酸が産生される。

注2. DNAの構成塩基の種類の一つ。ピリミジン塩基に該当する。

注3. 細胞内でのメチル化反応に寄与するメチル基供与体の一つ。

注4. ミトコンドリア遺伝子の翻訳開始に関与する化合物。

注5. プリンヌクレオチド合成中間体の一つ。5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチドの通称名。

注6. ZMPのヌクレオシド体。5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオシドの略称。

注7. アデノシンーリン酸（AMP）と構造が類似している化合物群。ZMP、AICArもAMPアナログに該当する。

| | |
|---|--|
| 【本件に関するお問い合わせ先】 東北医科薬科大学 薬学部 感染生体防御学教室 准教授 佐々木 雅人 TEL: 022-234-4181 (小松島) E-mail:kansenseitaibougyo@tohoku-mpu.ac.jp | (取材に関すること) 学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当: 金子 (かねこ)、関根 (せきね) TEL: 022-727-0357(直通) E-mail:koho@tohoku-mpu.ac.jp |
|---|--|