



研究課題名 がんの分岐鎖アミノ酸代謝による幹細胞運命制御機構

京都大学・ウイルス・再生医科学研究所・教授

いとう たかひろ
伊藤 貴浩

研究課題番号： 21H05048

研究者番号： 00323452

研究期間： 令和3年度～令和7年度 研究経費（期間全体の直接経費）： 147,000千円

キーワード： 細胞運命、がん、幹細胞、分岐鎖アミノ酸

【研究の背景・目的】

多くの動物成体組織には組織幹細胞を頂点とする階層性が存在している。幹細胞は自己複製能と多分化能を持ち、常に新しい前駆細胞・成熟細胞を供給することによってその組織の恒常性維持に貢献している。がん組織にも同様の階層性が存在し、腫瘍の維持や再発に関与することが明らかにされてきた。これら2つの幹細胞を支える仕組みは同じなのだろうか。またがん細胞は自らの活発な増殖や転移などを可能にするために正常細胞とは異なる代謝活動を行う。これらの細胞内代謝の変化は、がん化の結果というよりもむしろ遺伝子変異による積極的な変化であり、腫瘍の形成や維持に直接寄与することが実験的に示されている。この現象は代謝リプログラミングと呼ばれ、がん細胞が必要とするエネルギーやタンパク質・脂質・核酸等の確保をはじめとして、個体内でがんが生き延びるための重要戦略のひとつと考えられている。一方で、良性腫瘍や前がん状態から、悪性度の高いがんへと進展するときにもこのような代謝変化が起きているのか、更に幹細胞維持にも関与しているのかについては多くの疑問が残されている。

研究代表者らは代謝リプログラミングが骨髄性白血病の病期進展を制御していること、がん幹細胞維持に分岐鎖アミノ酸代謝の亢進が必要であることをこれまでに見出してきた。本研究では、分岐鎖アミノ酸とその代謝産物による幹細胞の運命制御機構の分子実体を解析し、ヒトの造血器腫瘍や固形腫瘍における幹細胞維持メカニズムを明らかにすることを目的とする。

【研究の方法】

分岐鎖アミノ酸による細胞運命制御の分子機構の解明に向け、まずはこのアミノ酸群がどのようにして未分化状態の維持に働くのかを解析する。すでに予備的解析から、分岐鎖アミノ酸代謝酵素 BCAT1 の機能阻害によって、複数の分化シグナル経路が影響を受けることを示唆する結果を得ている。そこで BCAT1 遺伝子欠損によって発現が変化する遺伝子を RNA レベルとタンパクレベルで網羅的に同定し、分岐鎖アミノ酸代謝亢進によってどのような因子が制御されるのかを明らかにする。また、分岐鎖アミノ酸から細胞内で生成する代謝産物が翻訳後修飾を介して細胞内シグナル伝達や細胞応答に影響を与えるか否かを解析

する。ヒストンタンパクの翻訳後修飾によって細胞運命決定因子等の標的遺伝子がエピジェネティックに発現制御をうける機構を想定している。続いてヒト骨髄性白血病を実験的によく再現するマウス白血病モデルを利用して、同定したこれらの制御機構が白血病幹細胞維持に必要なか否かについて個体レベルでの解析を行うと同時に、正常造血幹細胞における機能、乳がん等の固形腫瘍における機能についても検討し、この制御機構の普遍性や特異的について明らかにする。

【期待される成果と意義】

がんの発生と維持を支える分子機構の理解に向けたアプローチとしてはこれまで、がん遺伝子やがん抑制遺伝子への変異とそれによる細胞増殖や細胞死制御の理解に主眼が置かれてきた。本研究は、幹細胞の代謝変動による細胞運命制御という観点からがんの生物学を理解しようとする試みであり、これまでにない新たな切り口を提示する研究になると考える。また腫瘍における代謝研究では中心炭素代謝の重要性が明らかにされてきたが、分岐鎖アミノ酸とその代謝産物に着目してがんの進展制御の分子実体を解明する研究はこれまでにない。すなわち本研究ではがん幹細胞制御の新機構の発見と理解のみでなく、これらの分子機構を標的とした新たな腫瘍制御法や治療戦略の開発につながる可能性があるかと期待している。

【当該研究課題と関連の深い論文・著書】

- ・ Hattori A, Tsunoda M, Konuma T, et al., Cancer progression by reprogrammed BCAA metabolism in myeloid leukemia. *Nature* 545:500-504 (2017).
- ・ Zimdahl B, Ito T, et al., *Lis1* regulates asymmetric division in hematopoietic stem cells and in leukemia. *Nat Genet* 46:245-52 (2014).
- ・ Ito T, Kwon HY, et al., Regulation of myeloid leukaemia by the cell fate determinant *Musashi*. *Nature* 466:765-8 (2010).
- ・

【ホームページ等】

<https://cellfate.infront.kyoto-u.ac.jp/>