

# 創薬・病態解析研究部門

## 「難治性泌尿器癌に対する新規治療法の確立:フェロトーシス誘導による克服」

### 【研究概要】

「脂質」の「質」を意味する「リポクオリティ」という新しい概念が注目されている。脂質は様々なメディエーターとして機能するが、水に溶けない物性、ゲノムにコードされない理由から、解析し難く、多くの脂質機能が未解明であるが、最近になり、鉄依存的な活性酸素種と過酸化した脂質の蓄積によって誘導されるフェロトーシスという新規の制御性細胞死が注目を集めている。泌尿器癌において、薬剤に反応性が乏しい症例や再発症例に対する治療に難渋しており、全く新しい視点からのアプローチが喫緊の課題である。これまでに、我々は、乳癌細胞を対象に膜結合型ムチンタンパクMUC1とシスチン・グルタミン酸トランスポーター (xCT) との相互作用について研究し、両者の機能調節によりフェロトーシスを誘導しうる可能性を見出しており (Hasegawaら, Oncotarget, 2016)、現在は泌尿器癌への応用を進めている (図1)。

癌細胞の“脂質”に着目した治療法は、癌制圧に向けた全く新しい視点であり、これまでに他癌を含めて臨床応用されていない。本研究によりフェロトーシスが泌尿器癌のバイオロジーに関与することが明らかとされれば、これまでに全く注目されていなかった“脂質”を標的とした癌治療法の開発がすすむと推測され、今までの議論されてきた経路とは全く違った観点から、難治性泌尿器癌の治療を大きく進歩させることが期待される。また、前治療が無効となった後にも有効である可能性が強く期待され、転移の予防医療や、癌幹細胞を標的とした治療といったこれまでに実現されていない治療概念への発展が予測される。

### 【研究成果】

2019年4月より研究を開始し、生体膜におけるリポクオリティとフェロトーシスの連絡に関する興味深い結果が得られはじめている。細胞膜を構成するリン脂質は極性基に2つの脂肪酸が接続し疎水基をなし、疎水基には様々な脂肪酸が接続するが、4個の二重結合を有するアラキドン酸に代表されるような“多価不飽和脂肪酸 (PUFA)”の二重結合が過酸化されることで、脂質の過酸化が起こりフェロトーシスを起こす。一方で、de novoの脂肪酸合成では、グルコースの代謝過程で供給されるアセチルCoAが原料となり、飽和脂肪酸からΔ9-脂肪酸デサチュラーゼ (SCD1) により“一価不飽和脂肪酸 (MUFA)”であるオレイン酸、パルミトレイン酸が生成されるが、このMUFAは、先述のリン脂質におけるPUFA占拠率を低下させることでフェロトーシスを抑制することが報告されている (Cell Chem Biol. 2019)。これまでに我々は腎細胞癌において、de novoのMUFA合成責任酵素であるSCD1抑制が、MUFAのde novo合成を阻害しPUFA/MUFA比を上昇させることでフェロトーシス感受性を上昇させることを明らかとした。さらに、腎細胞癌において臨床で使用可能であるmTOR阻害剤は、SCD1発現抑制を介してフェロトーシスを誘導し、癌制圧に有効であることを明らかとした (図1)。さらに、正常上皮が癌化し、治療抵抗性を獲得する一連の癌の進行形態に従いエネルギー代謝が変化することから、脂肪酸代謝にかかわる遺伝子発現に着目し、癌代謝におけるフェロトーシスへの影響を明らかとするとともに、フェロトーシスの効率的な誘導方法についても検討している。腎細胞癌の他に、尿路上皮癌や前立腺癌を対象とし、特に制御困難な化学療法後に再発をきたし難治性尿路上皮癌や、ホルモン療法が効かなくなった去勢抵抗性前立腺癌において、フェロトーシス誘導は、総合的な癌制圧に有効か検討を深めていく予定である。

### 【今後の展望】

現在、フェロトーシス関連の研究報告は急速に増加している。多くの疾患、病態との連絡が明らかとなっており、ユビキタな生命現象として認知されてきている。また、フェロトーシス抑制による癌の生存戦略は、各癌種に共通な生命現象であることが強く推測されることから、これらの研究成果は他癌に対しても発展可能と思われ、今回の癌研究結果から発想を得て、良性疾患にも応用できる可能性も十分に推測される。また、他大学との共同研究では、難治性で抗癌剤耐性尿路上皮癌は、“逆行性に”TCA回路を駆動させており、最終的に蓄積した2-ヒドロキシグルタル酸 (2-HG) によりHIF1αの分解が抑制され、通常酸素下でも嫌気解糖系代謝経路が活性化される代謝リプログラミングを起こしていることを明らかとした (図2)。さらに、その責任酵素であるイソクエン酸デヒドロゲナーゼ2 (IDH2) の機能制御・阻害は抗癌剤の効果を増強させることを見出した (EMBO J. 2023;42:e110620)。このように、難治性泌尿器癌の克服を第一の目的とし、脂質以外にも広い視野を持って泌尿器癌の制圧を目指した研究をすすめていく方針である。

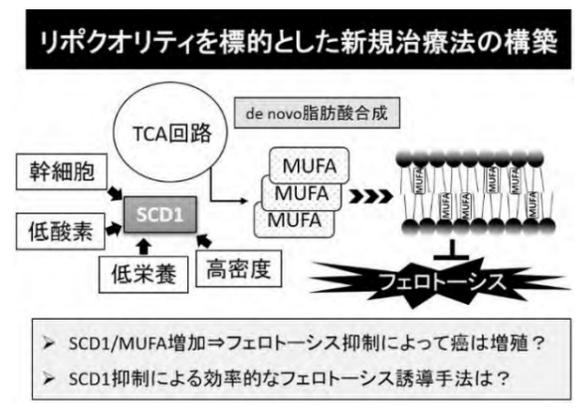


図1

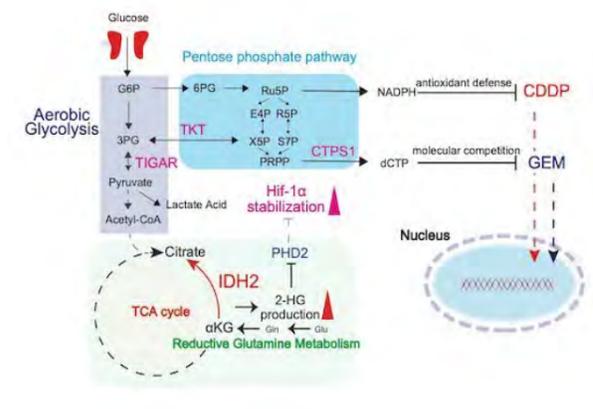


図2尿路上皮癌における化学療法 (Gemcitabine / Cisplatin) 耐性獲得後の代謝ネットワーク制御機構 (EMBO J. 2023;42:e110620より抜粋)

### Selected Papers

\*; Corresponding Author  
 1. Hasegawa, M\*, Yamada, K., Shigeta, K., Yuzuriha, S., Kawakami, M., Kim, H., Nakano, M., Nitta, M., Kawamura, Y., Shoji, S., and Miyajima, A. (2022) How long should urologists observe patients with prostate cancer after radical prostatectomy? Weibull analysis. Int J Urol 29, 304-308  
 2. Kano, T., Kim, H., Kawakami, M., Nitta, M., Hasegawa, M., Shoji, S., and Miyajima, A. (2022) Preoperative factors affecting the operative outcomes of laparoscopic nephrectomy. Int J Urol 29, 757-763  
 3. Shigeta, K., Hasegawa, M\*, Hishiki, T., Naito, Y., Baba, Y., Mikami, S., Matsumoto, K., Mizuno, R., Miyajima, A., Kikuchi, E., Saya, H., Kosaka, T\*, and Oya, M\*. (2023) IDH2 stabilizes HIF-1α-induced metabolic reprogramming and promotes chemoresistance in urothelial cancer. Embo j 42, e110620  
 4. Shoji, S., Kaya, T., Tanaka, Y., Uemura, K., Kusaka, T., Takahashi, K., Yuzuriha, S., Kano, T., Hanada, I., Umemoto, T., Ogawa, T., Nakano, M., Kawakami, M., Nitta, M., Hasegawa, M., Hashida, K., Hasebe, T., Kaneko, T., Okada, J., Asai, S., and Miyajima, A. (2023) Usefulness of LacdiNAC-glycosylated Prostate-specific Antigen Density for Predicting Pathological Findings of Magnetic Resonance Imaging-transrectal Ultrasound Fusion Image-guided Prostate Biopsy for the Patients With Highest Prostate Imaging Reporting and Data System Category ≥3. J Urol 209, 187-197  
 5. Shoji, S., Kuroda, S., Uemura, K., Oda, K., Kano, T., Ogawa, T., Umemoto, T., Nakano, M., Kawakami, M., Nitta, M., Hasegawa, M., and Miyajima, A. (2022) Risk Factors for Severe Erectile Dysfunction after Focal Therapy with High-Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer. Biomedicine 10  
 6. Umemoto, T., Hasegawa, M\*, Kawakami, M., Nakano, M., Nitta, M., Kawamura, Y., Shoji, S., and Miyajima, A. (2022) Impact of stone volume on treatment outcomes of percutaneous nephrolithotripsy. Asian J Endosc Surg 15, 599-607  
 7. Umemoto, T., Hasegawa, M\*, Yuzuriha, S., Kano, T., Ogawa, T., Kawakami, M., Nakano, M., Kim, H., Nitta, M., Kawamura, Y., Shoji, S., Mizuno, R., and Miyajima, A. (2023) Impact of tumor contact surface area on collecting system entry in robot-assisted partial nephrectomy: a retrospective analysis. BMC Urol 23, 85