



文部科学省 共同利用・共同研究システム形成事業
学際領域展開ハブ形成プログラムキックオフシンポジウム

日時 2024.
2.21(水)・22(木)

会場 ホテル金沢 2階
ダイヤモンドルーム
(金沢市堀川新町1番1号)

プログラム・発表抄録集

[第1部] 健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成 2月21日(水)

13:00~13:20

開会の挨拶 中村 慎一 金沢大学 理事(研究・社会共創・大学院支援担当)・副学長

事業概要説明 鈴木 健之 金沢大学がん進展制御研究所 所長

13:20~14:40 SESSION 1

平田 英周(金沢大学がん進展制御研究所) 2
がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用

齊藤 康弘(慶應義塾大学先端生命科学研究所) 4
乳がんにおけるアミノ酸トランスポーターSLC7A5の病態生理学的役割とその機能的制御

14:40~16:30 SESSION 2

魏 范研(東北大学加齢医学研究所) 6
エピトランスクリプトームに基づく加齢生物学の理解と応用に向けて

河本 新平(大阪大学微生物病研究所) 8
細胞老化の誘導に関わる腸内細菌の特定と個体老化に与える影響の解明

田所 優子(金沢大学がん進展制御研究所) 10
造血幹細胞の恒常性維持機構の解明とその制御による健康寿命延伸を目指して

16:30~17:30 SESSION 3

村松 史隆(大阪大学微生物病研究所) 12
生体イメージングが解き明かす、鉄イオン制御を介した血管性がん微小環境

本橋 ほづみ(東北大学加齢医学研究所) 14
環境ストレス応答と硫黄代謝

[第2部] 共同利用・共同研究拠点研究成果報告会 2月22日(木)

9:30~10:50 SESSION 1

Thumkeo Dean(京都大学) 18
マウス肺がんモデルにおける腫瘍免疫微小環境の解明~PGE₂ シグナル伝達系の役割を例に~

板野 直樹(京都産業大学) 20
糖代謝ストレスによるがん幹細胞維持機構

廣瀬 豊(富山大学) 22
転写共役型新規RNA メチル化酵素PCIF1による遺伝子発現制御機構の解明

10:50~12:10 SESSION 2

佐々木 宗一郎(富山大学) 24
がん細胞によってもたらされる骨微小環境の変化を介した乳がん骨転移促進機構の解明

大澤 毅(東京大学) 26
高深度オミクスから迫るがん悪性化機構の解明

徳田 深作(京都府立医科大学) 28
間質圧の上昇による肺癌促進メカニズム

青木 俊介(九州工業大学) 30
肝細胞増殖因子(HGF)を標的とした*in silico*創薬基盤の確立

閉会の挨拶 鈴木 健之 金沢大学がん進展制御研究所 所長

[第1部] 2月21日(水)

健康寿命の延伸に向けた集合知プラットフォームの形成



氏名

平田 英周

所属:

¹ 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野

² 金沢大学ナノ生命科学研究所

連絡先:

E-mail: ehirata@staff.kanazawa-u.ac.jp

学歴:

2002 京都大学医学部卒業

2010 京都大学大学院医学研究科修了 博士 (医学)

職歴:

2002-2003 京都大学医学部附属病院脳神経外科 研修医

2003-2004 赤穂市民病院脳神経外科 研修医

2004-2005 小倉記念病院脳神経外科 研修医・医員

2005-2006 神鋼病院脳神経外科 医員

2010-2011 京都大学大学院生命科学研究科 博士研究員・助教

2011-2015 Cancer Research UK / Francis-Crick Institute 研究員

2015-2018 金沢医科大学 講師

2018- 金沢大学がん進展制御研究所・金沢大学ナノ生命科学研究所 准教授

専門分野:

1. 腫瘍生物学
2. 脳神経外科学
3. バイオイメーjing

代表的な業績:

1. Ishibashi et al., Astrocyte-induced mGluR1 promotes lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. (under review) (pre-print: doi.org/10.21203/rs.3.rs-2853151/v1)
2. Hirata et al., The brain microenvironment induces DNMT1 suppression and indolence of metastatic cancer cells. *iScience*. 23(9):101480, 2020.
3. Hirata et al., Intravital imaging reveals how BRAF inhibition generates drug tolerant microenvironments with high integrin β 1/FAK signaling. *Cancer Cell*. 27: 1-15, 2015.
4. Hirata et al., In vivo fluorescence resonance energy transfer imaging reveals differential activation of Rho-family GTPases in glioblastoma cell invasion. *J Cell Sci*. 125: 858-68. 2012.

がん細胞とグリア細胞の多面的相互作用

平田 英周^{1,2}

¹ 金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍細胞生物学研究分野

² 金沢大学ナノ生命科学研究所

がん脳転移の形成には脳組織特異的微小環境に対するがん細胞の適応が必須であり、特にグリア細胞との双方向性の相互作用は正負の両面から脳転移の成立と進展に重要な役割を担うことが報告されている[1]。しかしながらその複雑で多面的な相互作用を生体内で解析することは難しく、がん脳転移微小環境の細胞分子基盤には未だ不明な点が多い[2]。我々はがん細胞とグリア細胞との相互作用を解析する新たなプラットフォームとしての *in vitro* 共培養系 (mixed-glial culture on/in soft substrate : MGS 法) を開発することに成功した。この培養法ではマウス新生仔脳組織由来のグリア細胞を極めてやわらかい基盤上 (ヤング率 <0.1 kPa) で培養しており、この方法によってこれまで困難であった初代培養ミクログリアの長期培養が可能となった。また従来の培養法では2週間程度で失われていたアストロサイトの可塑性を数か月以上に渡って保持することも可能となり、がん細胞とグリア細胞との複雑なネットワークを長期間に渡って解析することが可能となった[3]。

この MGS 共培養系を用いた薬剤スクリーニングにより、がん脳転移に特異的な治療標的候補分子として metabotropic glutamate receptor 1 (mGluR1) を同定した。mGluR1 はグループ I 代謝型グルタミン酸受容体に属する G タンパク質共役受容体であり、中枢神経系において L-グルタミン酸の受容体としてシナプス伝達に関与している。mGluR1 の発現はほぼ中枢神経系に限られており、各種がん細胞株においても mGluR1 の発現はほとんど認められていない。ところが脳に転移したがん細胞にはアストロサイトとの相互作用によって mGluR1 の発現が誘導され、その生存と増殖が mGluR1 シグナル依存性へと変化することが明らかとなった。

また MGS 共培養系を用いたライブイメージングにより、脳微小環境中には強い腫瘍細胞傷害性を有するミクログリアが存在することも明らかとなった。この腫瘍細胞傷害性ミクログリアはがん細胞に直接接触して積極的な細胞死を誘導するが、その機能制御には複雑な細胞間相互作用が介在していることも明らかとなった。

引用文献:

- [1] Quail DF and Joyce JA., The Microenvironmental Landscape of Brain Tumors. *Cancer Cell* 31(3):326-341 (2017). doi: 10.1016/j.ccell.2017.02.009.
- [2] Guttenplan KA and Liddelow SA. Astrocytes and microglia: Models and tools. *J Exp Med* 216(1):71-83 (2018). doi: 10.1084/jem.20180200.
- [3] Ishibashi K, et al., Astrocyte-induced mGluR1 promotes lung cancer brain metastasis via glutamate-dependent stabilization of EGFR. (under review) (pre-print: doi.org/10.21203/rs.3.rs-2853151/v1)



氏名

齊藤 康弘

所属:

慶應義塾大学 先端生命科学研究所

連絡先:

E-mail: ysaito@ttck.keio.ac.jp

学歴:

2006 北海道大学大学院水産科学研究科博士前期課程 修了

2011 北海道大学大学院理学院博士後期課程 修了、博士（理学）

職歴:

2011-2014 東京大学 大学院 医学系研究科、助教

2014-2015 カナダ Princess Margaret Cancer Centre、Human Frontier Science Program, Long-term fellow

2015-2017 アメリカ Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School、Human Frontier Science Program, Long-term fellow

2017-2018 アメリカ Beth Israel Deaconess Medical Center/Harvard Medical School、博士研究員

2018-2023 慶應義塾大学 先端生命科学研究所、特任講師

2023- 慶應義塾大学 先端生命科学研究所、特任准教授

専門分野:

1. 細胞極性
2. がん
3. アミノ酸
4. 代謝

代表的な業績:

1. **Saito Y***, Matsuda S, Ohnishi N, Endo K, Ashitani S, Ohishi M, Ueno A, Tomita M, Ueda K, Soga T*, Muthuswamy SK* Polarity protein SCRIB interacts with SLC3A2 to regulate proliferation and tamoxifen resistance in breast cancer. *Commun. Biol.* 2022, 5, 403. doi: 10.1038/s42003-022-03363-3. (*corresponding authors)
2. **Saito Y***, Soga T*. Amino acid transporters as emerging therapeutic targets in cancer. *Cancer Science.* 2021, 112, 2958-2965. (*corresponding authors)
3. **Saito Y**, Li L, Coyaud E, Luna A, Sander C, Raught B, Asara JM, Brown M, Muthuswamy SK. LLGL2 rescues nutrient stress by promoting Leu uptake in ER+ breast cancer. *Nature.* 2019, 569, 275-279.
4. **Saito Y**, Desai RR, Muthuswamy SK. Reinterpreting Polarity and Cancer: The changing landscape from tumor suppression to tumor promotion. *BBA Reviews on Cancer.* 2018, 1869, 103-116.

乳がんにおけるアミノ酸トランスポーターSLC7A5の病態生理学的役割とその機能的制御

齊藤 康弘

慶應義塾大学 先端生命科学研究所

正常な上皮細胞は頂端-基底の方向性である細胞極性を有しており、頂端-基底極性は細胞極性タンパク質により形成・維持されている。がんの大部分は上皮細胞を由来としており、それらががん組織では頂端-基底極性の異常や、細胞極性タンパク質の発現異常が高頻度に認められる。したがって、細胞極性タンパク質の発現異常が、がん細胞の増殖などの形質に重要であることが報告されてきているが、がん細胞における細胞極性タンパク質異常の病態生理学的役割は未だ不明な点が多い[1][2]。

我々の研究グループは、細胞極性タンパク質の一つである *LLGL* 遺伝子の乳がん細胞における病態生理学的役割を解析してきた。哺乳類では *LLGL1* と *LLGL2* の2つの *LLGL* 遺伝子を有しており、ともにがん抑制遺伝子として働くと考えられてきたが、我々は乳がん細胞では *LLGL2* のみががん促進的に働くことを見出した。そこで、我々は乳がん細胞における *LLGL2* 依存的な細胞増殖亢進の分子機序を解析した結果、*LLGL2* はアミノ酸トランスポーターである *SLC7A5* と相互作用し、*SLC7A5* の細胞膜局在の促進を介して、ロイシンの細胞内取り込みを促進することが重要であることを見出した。また、*SLC7A5* の機能亢進が乳がん細胞の薬剤耐性獲得に重要であることも明らかとしており、アミノ酸取り込みの新たな病態生理学的役割が示唆された[3]。一方、正常な上皮細胞の細胞極性形成・維持において *LLGL2* は *SCRIB* と複合体を形成することが知られている。我々は乳がん細胞における *SCRIB* の病態生理学的役割を解析したところ、*SCRIB* は *SLC3A2* と相互作用することを見出した。*SLC3A2* は *SLC7A5* とヘテロ二量体を形成し、*SLC7A5* のアミノ酸取り込み機能に必須な分子である[5]。詳細な解析の結果、*SCRIB* は *LLGL2* とともに *SLC7A5*-*SLC3A2* 複合体の細胞膜局在の促進し、細胞増殖を亢進することが明らかとなった。最近では *LLGL2*-*SLC7A5* 複合体形成において重要な分子を新たに同定し、それらの機能解析による知見から *SLC7A5* は乳がん細胞の多剤薬剤耐性に関与していることが示唆された。本発表ではこれら乳がん細胞における *SLC7A5* の機能制御とその病態生理学的役割に関する新たな知見を紹介させて頂きたい。

引用文献:

- [1] Saito Y, Desai R, Muthuswamy SK. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* 2018;1869(2):103-116.
- [2] Muthuswamy SK, Xue B. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2012; 28:599-625.
- [3] Saito Y, Li L, Coyaud E, Luna C, Sander B, Raught B, Asara JM, Brown M, Muthuswamy SK. *Nature*. 2019 Apr 19;569(7755):275-9.
- [4] Saito Y, Matsuda S, Ohnishi N, Endo K, Ashitani K, Ohishi M, Ueno A, Tomita M, Ueda K, Soga T, Muthuswamy SK. *Commun. Biol.* 2022; 5(1): 403
- [5] Saito Y, Soga T. *Cancer Sci.* 2021; 112 (8):2958-2965.



氏名

魏 范研

所属:

東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野

連絡先:

E-mail:fanyan.wei.d3@tohoku.ac.jp

学歴:

2002 東京都立大学理学研究科修士課程 修了

2006 岡山大学医歯薬学総合研究科博士課程 修了、博士（医学）

職歴:

2006-2009 Yale University School of Medicine, Department of Psychiatry、HFSP Fellow

2009-2015 熊本大学生命科学研究部、助教

2015-2017 熊本大学生命科学研究部、講師

2017-2019 熊本大学生命科学研究部、准教授

2019- 東北大学加齢医学研究所、教授

専門分野:

1. RNA
2. RNA 修飾
3. 生理学
4. 核酸代謝
5. 質量分析

代表的な業績:

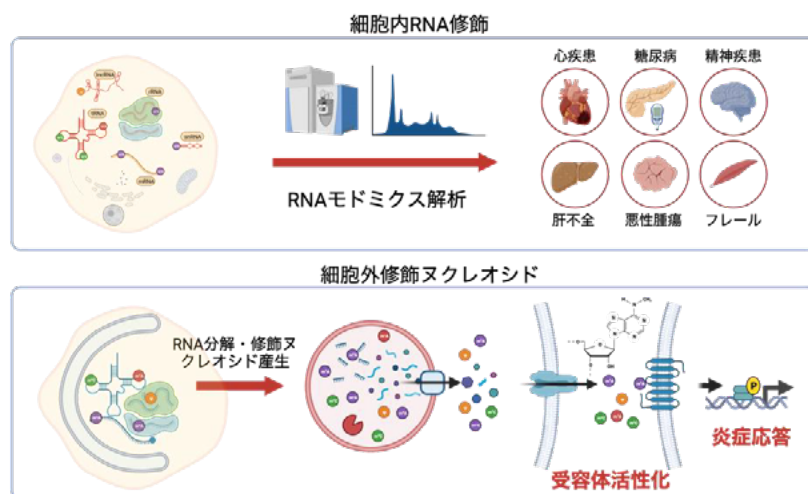
1. Nagayoshi Y, Chujo T, Hirata S, Nakatsuka H, Chen CW, Takakura M, Miyauchi K, Ikeuchi Y, Carlyle BC, Kitchen RR, Suzuki T, Katsuoka F, Yamamoto M, Goto Y, Tanaka M, Natsume K, Nairn AC, Suzuki T, Tomizawa K, **Wei FY**. Loss of Ftsj1 perturbs codon-specific translation efficiency in the brain and is associated with X-linked intellectual disability. *Sci Adv*. 2021 Mar 26;7(13):eabf3072.
2. Ogawa A, Nagiri C, Shihoya W, Inoue A, Kawakami K, Hiratsuka S, Aoki J, Ito Y, Suzuki T, Suzuki T, Inoue T, Nureki O, Tanihara H, Tomizawa K, **Wei FY**. N6-methyladenosine (m6A) is an endogenous A3 adenosine receptor ligand. *Mol Cell*. 2021 Feb 18;81(4):659-674.e7.
3. Fakruddin M, **Wei FY**., Suzuki T, Asano K, Kaieda T, Omori A, Izumi R, Fujimura A, Kaitsuka T, Miyata K, Araki K, Oike Y, Scorrano L, Suzuki T, Tomizawa K. Defective Mitochondrial tRNA Taurine Modification Activates Global Proteostress and Leads to Mitochondrial Disease. *Cell Rep*. 2018 Jan 9;22(2):482-496.
4. **Wei FY**, Zhou B, Suzuki T, Miyata K, Ujihara Y, Horiguchi H, Takahashi N, Xie P, Michiue H, Fujimura A, Kaitsuka T, Matsui H, Koga Y, Mohri S, Suzuki T, Oike Y, Tomizawa K. Cdk5rap1-mediated 2-methylthio modification of mitochondrial tRNAs governs protein translation and contributes to myopathy in mice and humans. *Cell Metab*. 2015 Mar 3;21(3):428-42.

エピトランスクリプトームに基づく加齢生物学の理解と応用に向けて

魏 范研

東北大学加齢医学研究所 モドミクス医学分野

RNAは「量」的情報の他に、RNA配列から知ることのできない「質」的な調節機構を有する。この調節機構を担うのは、転写後に付与される多彩なRNA修飾（エピトランスクリプトーム）である。RNA修飾は170種類以上見つかっており、メチル化修飾や水酸化修飾といったシンプルなものから、糖化修飾やアミノ酸の付加といった複雑な修飾まで様々なバリエーションが存在する。これらの修飾はRNAの細胞内局在、分解、安定性や翻訳効率といった転写後の遺伝子発現調節に不可欠である。我々はこれまでモデル動物や人を対象とするエピトランスクリプトーム研究を通して、RNA修飾異常は細胞質あるいはミトコンドリアにおいてタンパク質翻訳異常を誘発しタンパク質恒常性を破綻させることで、糖尿病やミトコンドリア病や加齢性難聴など多様な疾患の原因となることを明らかにした。また最近、RNAが一塩基（ヌクレオシド）まで分解された後、修飾がヌクレオシドに付加されたままの状態安定して存在することを見いだした。興味深いことに、修飾ヌクレオシドは新しいカテゴリーの代謝物として細胞外に分泌され、細胞外修飾ヌクレオシドのうち、GPCRの活性化を介して免疫応答を惹起するものが存在することを発見した。このように、RNA修飾は、細胞内における遺伝子発現調節のみならず、細胞外における液性因子様作用を介して多様な生命現象に関与する。また、我々は個体老化におけるRNA修飾の寄与を明らかにするため、超高感度質量分析法を用いて自然加齢マウスの各臓器におけるRNA修飾の加齢変動に取り組んでおり、その結果、個体エピトランスクリプトームは加齢によって大きく変容することを見いだした。特に、ミトコンドリアDNAによってコードされているミトコンドリアRNAに存在する修飾が顕著な加齢性変動を示して、ミトコンドリアRNAの安定性や構造に大きな影響を与えることが明らかになりつつある。本シンポジウムでは、エピトランスクリプトームの基本原則と代謝疾患との関連を紹介するとともに、加齢におけるエピトランスクリプトームの変容に関する最新の知見に触れる。



細胞内外 RNA 修飾による生命機能制御の概念図



氏名

河本 新平

所属:

大阪大学微生物病研究所 遺伝子生物学分野

連絡先:

E-mail: kshimpei@biken.osaka-u.ac.jp

学歴:

2008 京都大学院医学研究科医科学専攻修士課程 修了

2008 京都大学院医学研究科医科学専攻博士後期課程 修了、博士（医科学）

職歴:

2008-2011 日本学術振興会特別研究員（DC1）

2011-2014 理化学研究所免疫・アレルギー科学総合研究センター、基礎科学特別研究員

2014-2016 理化学研究所統合生命医科学研究センター、研究員

2016-2023 大阪大学微生物病研究所、助教

2023- 大阪大学微生物病研究所、准教授

専門分野:

1. 細胞老化
2. 腸内細菌
3. 腸管免疫

代表的な業績:

1. Bacterial induction of B-cell senescence promotes age-related changes in the gut microbiota. ***Kawamoto S**, Uemura K, Hori N, Takayasu L, Konishi Y, Katoh K, Matsumoto T, Suzuki M, Sakai Y, Matsudaira T, Adachi T, Ohtani N, Standley DM, Suda W, *Hara E. *Nature Cell Biology* 2023, 25(6), 865-876. (*corresponding authors)
2. Foxp3(+) T cells regulate immunoglobulin A selection and facilitate diversification of bacterial species responsible for immune homeostasis. **Kawamoto S**, Maruya M, Kato LM, Suda W, Atarashi K, Doi Y, Tsutsui Y, Qin H, Honda K, Okada T, Hattori M, Fagarasan S. *Immunity* 2014, 41(1), 152-165.
3. The inhibitory receptor PD-1 regulates IgA selection and bacterial composition in the gut. **Kawamoto S**, Tran TH, Maruya M, Suzuki K, Doi Y, Tsutsui Y, Kato LM, Fagarasan S. *Science* 2012, 336(6080), 485-489.
4. Preferential generation of follicular B helper T cells from Foxp3+ T cells in gut Peyer's patches. *Tsuji M, *Komatsu N, ***Kawamoto S**, Suzuki K, Kanagawa O, Honjo T, Hori S, Fagarasan S. (*equal contributions) *Science* 2009, 323(5920), 1488-1492.

細胞老化の誘導に関わる腸内細菌の特定と個体老化に与える影響の解明

河本 新平

大阪大学微生物病研究所 遺伝子生物学分野

老化は普遍的かつ進行性の現象であり、様々な組織や器官の機能を低下させ、疾患発症のリスクを高める。そこで、健康寿命の延伸を達成するため、老化のメカニズムの解明と、その制御方法の特定を目的とした老化研究が現在盛んに行われている。近年、細胞老化を起こした細胞（老化細胞）が、加齢に伴い組織内に蓄積し、老化に伴う機能低下や老化関連疾患の発症に関与している可能性が高いと考えられている[1]。しかし、老化細胞には組織修復や組織の恒常性維持にも関与することが知られ、老化細胞を除去すると健康を害する報告もあることから、生体内には有害な老化細胞だけではなく有益な老化細胞も存在している可能性も指摘されている[1]。このため、闇雲に老化細胞を除去するより、細胞老化の誘導を引き起こす原因となるストレスを特定し、それを取り除くこと、即ち細胞老化が起こる必要性を無くすことの方がより安全かつ効率よく健康寿命の延伸につながる可能性が高いと考えられる。しかし、加齢の過程で細胞老化の誘導を引き起こすストレスの実態に関しては殆ど明らかとなっていない。

我々は、以前、特定の腸内細菌が細胞老化を誘導することで、肝がんや大腸がんの進展を促進する機能を有することを報告してきた[2-3]。そこで、腸内細菌が加齢に伴う老化細胞の蓄積に与える影響を検討した。specific pathogen free (SPF) または無菌環境下で維持された p16^{INK4a} レポーターマウスを用いた *in vivo* イメージングを行い、加齢に伴い腸内細菌依存的に回腸に老化細胞が蓄積することを見出した。さらに、単細胞 RNA 発現解析と我々が新たに確立した p16^{INK4a} の免疫染色法により、回腸の胚中心 (GC) B 細胞に細胞老化が誘導されることを明らかにした。GC B 細胞は、腸内細菌を標的とする免疫グロブリン A (IgA) の産生に重要である。そこで、同じ個体のマウスの加齢過程における IgA 産生と腸内細菌叢の変化を検討したところ、加齢に伴って IgA 産生量が減少し、腸内細菌叢の組成も有意に変化することが明らかとなった。さらに、野生型マウスと、細胞老化誘導因子である p16^{INK4a} と p21^{Waf1/Cip1} の両遺伝子を欠損することで細胞老化をおこしにくくしたマウス (p16/p21-DKO) の比較解析から、B 細胞老化が IgA の産生と多様性を低下させ、老齢マウスの腸内細菌叢の組成変化の一因となっていることを明らかにした。興味深いことに、加齢に伴って増加するグラム陰性菌 (*Bacteroides acidifaciens*) は B 細胞の増殖を促進し細胞老化を誘導する一方、加齢に伴って減少するグラム陽性菌 (*Lactobacillus reuteri*) にはそのような機能はなかった。以上の結果から、腸内細菌が細胞老化の誘導を引き起こすストレスとして働くことで、宿主免疫系の機能低下を引き起こし腸管の恒常性破綻の一因となることが明らかとなった[4]。

引用文献:

- [1] Moiseeva V et al., FEBS J. 2023 Mar; 290(5): 1161-1185
- [2] Yoshimoto S et al., Nature. 2013 Jul 4; 499(7456): 97-101
- [3] Okumura S et al., Nat Commun. 2021 Sep 28; 12(1): 5674
- [4] Kawamoto S et al., Nat Cell Biol. 2023, Jun; 25(6), 865-876.



氏名

田所 優子

所属:

¹ 金沢大学がん進展制御研究所 遺伝子・染色体構築研究分野

² 金沢大学ナノ生命科学研究所

連絡先:

E-mail: tadokoro@staff.kanazawa-u.ac.jp

学歴:

2001 大阪大学大学院薬学研究科応用医療薬科学専攻博士前期課程 修了

2004 大阪大学大学院薬学研究科応用医療薬科学専攻博士後期課程 修了、博士（薬学）

職歴:

2003-2004 大阪大学微生物病研究所、日本学術振興会特別研究員（DC2）

2004-2005 東京大学医科学研究所、日本学術振興会特別研究員（PD）

2005-2006 東京大学医科学研究所、産学官連携研究員

2007- 金沢大学がん進展制御研究所、助教

2017- 金沢大学ナノ生命科学研究所、助教（併任）

専門分野:

1. 造血幹細胞
2. 老化
3. 白血病

代表的な業績:

1. **Tadokoro Y** and Hirao A. The Role of Nutrients in Maintaining Hematopoietic Stem Cells and Healthy Hematopoiesis for Life. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3), 1574.
2. **Tadokoro Y***, Hoshii T, Yamazaki S, Eto K, Ema H, Kobayashi M, Ueno M, Ohta K, Arai Y, Hara E, Harada K, Oshima M, Oshima H, Arai F, Yoshimura A, Nakauchi H*, Hirao A*. Spred1 Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress. *Cell Stem Cell*, 2018, 22, 713-725. (*corresponding authors)
3. Tanimura S, **Tadokoro Y** (co-first author), Inomata K, Binh NT, Nishie W, Yamazaki S, Nakauchi H, Tanaka Y, McMillan JR, Sawamura D, Yancey K, Shimizu H, Nishimura EK. Hair Follicle Stem Cells Provide a Functional Niche for Melanocyte Stem Cells. *Cell Stem Cell*, 2011, 8, 177-187.
4. **Tadokoro Y**, Ema H, Okano M, Li E, Nakauchi H. De novo DNA methyltransferase is essential for self-renewal, but not for differentiation, in hematopoietic stem cells. *Journal of Experimental Medicine*, 2007, 204, 715-722.

造血幹細胞の恒常性維持機構の解明と

その制御による健康寿命延伸を目指して

田所 優子^{1,2}

¹ 金沢大学がん進展制御研究所 遺伝子・染色体構築研究分野

² 金沢大学ナノ生命科学研究所

血液細胞は全身を巡り、生体の恒常性維持に寄与している。それらすべての血液細胞を産生する造血幹細胞は、自己複製能と多分化能を兼ね備えることで一生涯にわたり造血を維持している。しかし、生活習慣や加齢は造血幹細胞の変容を引き起こし、血液・造血器疾患の発症リスクを高めるだけでなく、様々な組織の炎症性疾患や生体の恒常性維持に影響を与えられている。そのため、造血幹細胞の制御機構を理解しコントロール出来れば健康寿命の延伸に貢献できると考えられるが、そのメカニズムは不明な点が多い。

我々はこれまで、微小環境（幹細胞ニッチ）による造血幹細胞の制御機構の解明に取り組んできた。その中で我々は、高脂肪食摂取による腸内細菌叢の変化が造血幹細胞の自己複製能制御に作用すること、そして造血幹細胞の自己複製能を抑制的に制御する *Spred1* がこのようなストレスから造血幹細胞を保護するために必須であることを明らかにしてきた[1] [2]。さらに我々は、食餌による腸内細菌叢の変化が骨髄内の造血幹細胞に作用するメカニズムとして、腸内細菌由来代謝物が重要な役割を果たしていることを見出し、造血幹細胞の自己複製能制御に寄与することを明らかにした（未発表）。

また食餌や腸内細菌由来代謝物は免疫制御にも影響を与え、最近では、獲得免疫による変化が造血幹細胞の加齢変化を制御していることを見出した（未発表）。そして、獲得免疫を調節することで造血幹細胞の加齢変化を制御できるのか、造血幹細胞の加齢変化が慢性炎症疾患の進展に寄与するのかについて研究を進めている。これら最新の知見を紹介し、造血幹細胞の新たな制御メカニズムと加齢性慢性炎症疾患治療への展開についてディスカッションしたい。

引用文献:

[1] **Tadokoro Y***, Hoshii T, Yamazaki S, Eto K, Ema H, Kobayashi M, Ueno M, Ohta K, Arai Y, Hara E, Harada K, Oshima M, Oshima H, Arai F, Yoshimura A, Nakauchi H*, Hirao A*. *Spred1* Safeguards Hematopoietic Homeostasis against Diet-Induced Systemic Stress. *Cell Stem Cell*, 2018, 22, 713-725.

(*corresponding authors)

[2] **Tadokoro Y** and Hirao A. The Role of Nutrients in Maintaining Hematopoietic Stem Cells and Healthy Hematopoiesis for Life. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022, 23(3), 1574.



氏名

村松 史隆

所属:

¹ 大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野

² 大阪大学先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究
部門

連絡先:E-mail:muramatsu@biken.osaka-u.ac.jp

学歴:

2007 京都大学大学院理学研究科生物科学専攻修士課程 修了、修士 (理学)

2017 大阪大学大学院医学研究科医学専攻博士課程 修了、博士 (医学)

職歴:

2011-2013 市立伊丹病院 臨床研修医

2017-2018 大阪大学微生物病研究所、特任研究員

2018-2021 大阪大学免疫学フロンティア研究センター、特任研究員

2021- 大阪大学微生物病研究所、助教

専門分野:

1. 血管新生
2. がん
3. 生体イメージング

代表的な業績:

1. Tsukada Y, **Muramatsu F**, Hayashi Y, Inagaki C, Su H, Iba T, Kidoya H, Takakura N., An in vivo model allowing continuous observation of human vascular formation in the same animal over time, *Sci Rep*. 2021 Jan 12;11(1):745.
2. Kidoya H, **Muramatsu F**, Shimamura T, Jia W, Satoh T, Hayashi Y, Naito H, Kunisaki Y, Arai F, Seki M, Suzuki Y, Osawa T, Akira S, Takakura N., Regnase-1-mediated post-transcriptional regulation is essential for hematopoietic stem and progenitor cell homeostasis, *Nat Commun*. 2019 Mar 6;10(1):1072.
3. **Muramatsu F**, Kidoya H, Naito H, Hayashi Y, Iba T, Takakura N., Plakoglobin maintains the integrity of vascular endothelial cell junctions and regulates VEGF-induced phosphorylation of VE-cadherin, *J Biochem*. 2017 Jul 1;162(1):55-62.
4. **Muramatsu F**, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N., microRNA-125b inhibits tube formation of blood vessels through translational suppression of VE-cadherin, *Oncogene*. 2013 Jan 24;32(4):414-21.

生体イメージングが解き明かす、鉄イオン制御を介した血管性がん微小環境

村松 史隆^{1,2}

¹ 大阪大学微生物病研究所 情報伝達分野

² 大阪大学先導的学際研究機構 生命医科学融合フロンティア研究部門

「がん組織の血管は栄養や酸素を供給するため、これを断ち兵糧攻めにしよう」。このコンセプトのもと VEGF シグナルをターゲットとする抗腫瘍血管療法が開発され、様々な臨床的トライアルがなされてきた。しかし現状では、一部のがんを除きあまり華々しい成果は挙がっておらず、腫瘍血管への新規治療的アプローチが必要とされている[1]。我々は、既存の抗血管療法が奏功しない膠芽腫を対象とした 2 光子励起顕微鏡生体イメージング解析を通して、腫瘍細胞と血管内皮の運動ベクトル解析をはじめ、細胞分裂・細胞死と腫瘍血管との関係性、新生血管の伸長法則変化を経時的に調べ、「腫瘍血管」の成り立ちから現治療における問題点を再評価した[2][3]。その結果、がん微小環境中において、腫瘍血管こそが化学療法耐性能を与える中心的役割を果たしていることが可視化されてきた。そこで我々は血管性がん微小環境を対象とした治療的アプローチの検討を開始した。

膠芽腫における薬剤耐性の指標として、*Mgmt* 遺伝子のプロモーター領域に関するエピジェネティックな DNA メチル化制御の重要性が広く知られている。膠芽腫に *Mgmt* を誘導させる血管内皮細胞由来因子を探索した結果、金属イオン制御に重要なセルロプラスミンの発現に着目することにした。内皮-膠芽腫細胞間で作用する鉄イオンの細胞内取り込みを、共培養系を用いたノックダウン試験で確認し、バイサルファイト法で *Mgmt* プロモーター領域の DNA メチル化解析を行った。その結果、内皮細胞が発現するセルロプラスミンはフェロキシダーゼとして活性を示し、膠芽腫細胞への鉄イオン供給を補助していることが分かった。さらに、細胞内に取り込まれた鉄イオンは DNA 脱メチル化酵素 *Tet3* のコファクターとして作用し、*Mgmt* プロモーター領域のメチル化状態を制御することが明らかとなった。さらに膠芽腫マウスモデルを作製し、血管微小環境への治療的介入が化学療法の奏効率を改善するのか検討した。血管内皮細胞特異的セルロプラスミン KO マウスを作製したところ、KO マウスでは血管微小環境形成が抑制され、化学療法の殺細胞性の増強と延命効果が確認された。

腫瘍血管内皮細胞におけるセルロプラスミンを介した鉄イオン微小環境は、化学療法耐性化を促しており、その制御メカニズムの解明腫瘍血管微小環境を標的とする新機軸の治療戦略の開発に有用であること期待される。

引用文献:

- [1] Muramatsu F, Kidoya H, Naito H, Sakimoto S, Takakura N. *Oncogene* 32: 414-421. 2013
- [2] Tsukada Y, Muramatsu F, Hayashi Y, Inagaki C, Su H, Iba T, Kidoya H, Takakura N. *Sci Rep*. 2021
- [3] 村松 史隆 月刊 細胞. ニューサイエンス社. 2018 年 11 月



氏名

本橋 ほづみ

所属:

¹ 東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

² 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

連絡先:

E-mail: hozumi.motohashi.a7@tohoku.ac.jp

学歴:

1990 東北大学医学部 卒業

1996 東北大学大学院医学研究科博士課程 修了、博士 (医学)

職歴:

1996-2000 筑波大学先端学際領域研究センター、助手

2000 米国ノースウェスタン大学、visiting scholar

2000-2003 筑波大学先端学際領域研究センター、講師

2004-2006 筑波大学基礎医学系、助教授

2006-2013 東北大学大学院医学系研究科、准教授

2013- 東北大学加齢医学研究所、教授

2023- 東北大学大学院医学系研究科、教授

専門分野:

1. 転写制御
2. レドックス応答
3. 代謝生化学

代表的な業績:

1. Kasamatsu S, ... ***Motohashi H**, *Akaike T. Supersulfide catalysis for nitric oxide and aldehyde metabolism. *Sci Adv.* 2023 Aug 18;9(33):eadg8631. (*corresponding authors)
2. Matsunaga T, ... ***Motohashi H**, *Akaike T. Supersulphides provide airway protection in viral and chronic lung diseases. *Nat Commun.* 2023 Jul 25;14(1):4476.
3. Marutani E, ... ***Motohashi H**, *Ishinose F. Sulfide catabolism ameliorates hypoxic brain injury. *Nat Commun* 12, 3108, 2021.
4. Okazaki K, ... *Sekine H, ***Motohashi H**. Enhancer remodelig promotes tumor-initiating activity in NRF2-activated non-small cell lung cancers. *Nat Commun* 11, 5911, 2020.

環境ストレス応答と硫黄代謝

本橋 ほづみ^{1,2}

¹ 東北大学加齢医学研究所 遺伝子発現制御分野

² 東北大学大学院医学系研究科 医化学分野

超硫黄分子とは、硫黄原子が直鎖状に連なった構造である硫黄カテナーションを有する分子の総称である。これまでその生体内における存在と役割については長らく不明であったが、近年の新たな分析技術の開発により、普遍的な生体分子であることが明らかになった[1]。生体内の超硫黄分子には、システインのチオール基に過剰な硫黄原子が付加されたシステインパーサルフィドやシステインポリサルフィド、グルタチオンのチオール基に過剰な硫黄原子が付加されたグルタチオンパーサルフィド、グルタチオントリサルフィド、硫化水素に過剰な硫黄原子が付加された二硫化水素、三硫化水素などがある。いずれも、求核性と求電子性を併せ持つユニークな反応性が特徴であり、抗酸化作用、抗炎症作用、ミトコンドリア機能制御など、さまざまな生理活性を有することが報告されてきている[2-5]。超硫黄分子とその代謝を考慮することで新たに明らかになってきたストレス応答機構を、酸化ストレス応答と低酸素応答の2つの観点から紹介する。

引用文献:

- [1] Akaike T, Ida T, Wei FY, Nishida M, Kumagai Y, Alam MM, Ihara H, Sawa T, Matsunaga T, Kasamatsu S, Nishimura A, Morita M, Tomizawa K, Nishimura A, Watanabe S, Inaba K, Shima H, Tanuma N, Jung M, Fujii S, Watanabe Y, Ohmuraya M, Nagy P, Feelisch M, Fukuto JM, Motohashi H. CysteinyI-tRNA synthetase governs cysteine polysulfidation and mitochondrial bioenergetics. *Nat Commun* 8, 1177, 2017.
- [2] Barayeu U, Sawa T, Nishida M, Wei FY, Motohashi H, Akaike T. Supersulfide biology and translational medicine for disease control. *Br J Pharmacol*. 2023 Oct 23. doi: 10.1111/bph.16271.
- [3] Alam MM, Kishino A, Sung E, Sekine H, Abe T, Murakami S, Akaike T, Motohashi H. Contribution of NRF2 to Sulfur Metabolism and Mitochondrial Activity. *Redox Biol* 60, 102624, 2023.
- [4] Matsunaga T, Sano H, Takita K, Morita M, Yamanaka S, Ichikawa T, Numakura T, Ida T, Jung M, Ogata S, Yoon S, Fujino N, Kyogoku Y, Sasaki Y, Koarai A, Tamada T, Toyama A, Nakabayashi T, Kageyama L, Kyuwa S, Inaba K, Watanabe S, Nagy P, Sawa T, Oshiumi H, Ichinose M, Yamada M, Sugiura H, Wei FY, Motohashi H, Akaike T. Supersulphides provide airway protection in viral and chronic lung diseases. *Nat Commun*. 2023 Jul 25;14(1):4476..
- [5] Takeda H, Murakami S, Liu Z, Sawa T, Takahashi M, Izumi Y, Bamba T, Sato H, Akaike T, Sekine H, Motohashi H. Sulfur metabolic response in macrophage limits excessive inflammatory response by creating a negative feedback loop. *Redox Biol*. 2023 Jul 29;65:102834.

[第2部] 2月22日(木)

共同利用・共同研究拠点研究成果報告会



氏名

Thumkeo Dean

所属:

京都大学大学院医学研究科創薬医学講座

連絡先:

E-mail: d.thumkeo@mfour.med.kyoto-u.ac.jp

学歴:

2009 大阪大学医学部医学科 卒業

2013 京都大学大学院医学研究科 博士 (医学)

職歴:

2009-2011 京都大学大学院医学研究科 特定研究員

2011-2016 京都大学大学院医学研究科 特定助教

2016- 京都大学大学院医学研究科 特定准教授

専門分野:

1. 細胞生物学
2. 免疫学
3. 薬理学
4. がん微小環境

代表的な業績:

1. **Thumkeo D***, Punyawatthanakool S, Prasongtanakij S, Matsuura R, Arima K, Nie H, Yamamoto R, Aoyama N, Hamaguchi H, Sugahara S, Takeda S, Charoensawan V, Tanaka A, Sakaguchi S, Narumiya S*. PGE₂-EP2/EP4 signaling elicits immunosuppression by driving the mregDC-Treg axis in inflammatory tumor microenvironment. *Cell Reports* 2022 39: 110914. (*corresponding authors)
2. Siriwach R, Ngo AQ, Higuchi M, Arima K, Sakamoto S, Watanabe A, Narumiya S*, **Thumkeo D***. Single-Cell RNA sequencing identifies a migratory keratinocyte subpopulation expressing THBS1 in epidermal wound healing. *iScience* 2022 25: 104130. (*corresponding authors)
3. **Thumkeo D***, Katsura Y, Nishimura Y, Kanchanawong P, Tohyama K, Ishizaki T, Kitajima S, Takahashi C, Hirata T, Watanabe N, Krummel MF, Narumiya S*. mDia1/3-dependent actin polymerization spatiotemporally controls LAT phosphorylation by Zap70 at the immune synapse. *Science Advances* 2020 6: eaay2432. (*corresponding authors)
4. Sakamoto S, **Thumkeo D***, Ohta H, Zhang Z, Huang S, Kanchanawong P, Fuu T, Watanabe S, Shimada K, Fujihara Y, Yoshida S, Ikawa M, Watanabe N, Saitou M, Narumiya S*. mDia1/3 generate cortical F-actin meshwork in Sertoli cells that is continuous with contractile F-actin bundles and indispensable for spermatogenesis and male fertility. *PLoS Biology* 2018 16: e2004874. (*corresponding authors)

マウス肺がんモデルにおける腫瘍免疫微小環境の解明

～PGE₂ シグナル伝達系の役割を例に～

タムケオ ディーン

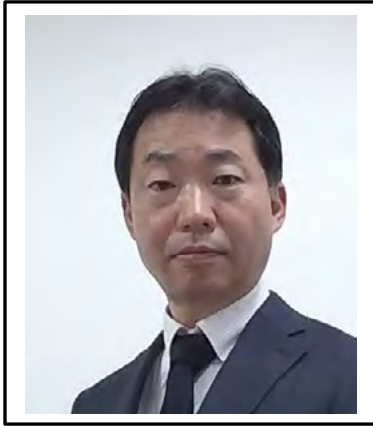
京都大学大学院医学研究科創薬医学講座

アスピリンの服用ががん死亡リスクを低下させるという疫学的知見が報告されて以来、がんに対する非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) の臨床試験が繰り返し行われてきた。しかし、一般的な NSAIDs には胃腸毒性があり、また COX2 特異的阻害薬には心血管系毒性があるため、現状では臨床応用までには至っていない。このような背景から、プロスタグランジンの中でも、とくにがんにおいて多く産生されるプロスタグランジン E₂(PGE₂)がその代わりに注目されるようになった。PGE₂ は EP1 から EP4 までの4つのサブタイプの受容体が存在するが、現在、いくつかの EP4 拮抗薬と EP2/4 二重拮抗薬がさまざまな固形がんを対象に臨床試験が行われている[1]。しかし、これら EP4 拮抗薬及び EP2/4 二重拮抗薬の作用機序に関する科学的根拠は乏しく、有効の可能性はあるがん種も不明のままである。

本研究では、がん免疫における PGE₂ 受容体 EP2・EP4 阻害の薬理学的メカニズムを解明するために、単一細胞 RNA シーケンシング (scRNA-seq) 技術を用いた。まずは、免疫チェックポイント阻害剤 (ICI) 非感受性 Lewis Lung Carcinoma1 (LLC1) マウス肺がんモデルにおいて、EP2/4 阻害薬が腫瘍増大を有意に抑制することを見出した。さらに、LLC1 腫瘍浸潤免疫細胞の scRNA-seq 解析により、PGE₂-EP2/EP4 シグナル伝達が mregDC (免疫制御分子に富む成熟樹状細胞) -Treg (制御性 T 細胞) 軸を駆動することによって、Treg を動員と活性化し、腫瘍微小環境 (TME) において免疫抑制を誘導することを明らかにした。また、「がんゲノムアトラス (TCGA)」データベースで公開されているヒト腫瘍の遺伝子発現データを解析したところ、EP2/EP4 発現レベルが mregDC-Treg の活性に関わっている遺伝子と強く相関していることが分かった。それに加えて、さまざまなヒトがんにおいて EP2/EP4 発現レベルが予後と逆相関することも見出した。以上のことから、PGE₂-EP2/EP4 シグナル伝達は TME において免疫抑制的に働き、そして、EP2 および EP4 はがん治療の標的となり得る可能性が示唆された[2]。

引用文献:

1. Thumkeo D, Narumiya S. Opening the door to better aspirin. *Structure* 2021 29: 200-202.
2. Thumkeo D, Punyawatthanakool S, Prasongtanakij S, Matsuura R, Arima K, Nie H, Yamamoto R, Aoyama N, Hamaguchi H, Sugahara S, Takeda S, Charoensawan V, Tanaka A, Sakaguchi S, Narumiya S. PGE₂-EP2/EP4 signaling elicits immunosuppression by driving the mregDC-Treg axis in inflammatory tumor microenvironment. *Cell Reports* 2022 39: 110914.



氏名

板野 直樹

所属:

京都産業大学生命科学部先端生命科学科

連絡先:

E-mail: itanon@cc.kyoto-su.ac.jp

学歴:

- 1990 名古屋大学大学院理学研究科分子生物学専攻博士前期課程修了
- 1991 名古屋大学大学院理学研究科分子生物学専攻博士後期課程中途退学
- 1997 博士(薬学)取得 (京都大学)

職歴:

- 1991 国立名古屋病院臨床研究部 研究員
- 1993 愛知医科大学分子医科学研究所 助手
- 2001 愛知医科大学分子医科学研究所 講師
- 2005 信州大学大学院医学系研究科加齢適応医科学系専攻分子細胞学部門 助教授・准教授
- 2010 京都産業大学総合生命科学部生命システム学科 教授
- 2019 京都産業大学生命科学部先端生命科学科 教授

専門分野:

- 1. 分子腫瘍学
- 2. 糖鎖生物学

代表的な業績:

- 1. Iwamoto, S., ..., ***Itano, N.** Tolerable glycometabolic stress boosts cancer cell resilience through altered N-glycosylation and Notch signaling activation. *Cell Death Dis.* in press (*corresponding author)
- 2. Chokchaitaweek, C., Kobayashi, T., Izumikawa, T., ***Itano, N.** Enhanced hexosamine metabolism drives metabolic and signaling networks involving hyaluronan production and O-GlcNAcylation to exacerbate breast cancer. *Cell Death Dis.* 10(11):803 (2019). (*corresponding author)
- 3. Chanmee, T., ..., ***Itano, N.** Hyaluronan production regulates metabolic and cancer stem-like properties of breast cancer cells via hexosamine biosynthetic pathway-coupled HIF-1 signaling. *J. Biol. Chem.* 291(46):24105-24120. (2016) (*corresponding author)
- 4. Chanmee, T., Ontong, P., Mochizuki, N., Kongtawelert, P., Konno, K., ***Itano, N.** Excessive Hyaluronan Production Promotes Acquisition of Cancer Stem Cell Signatures Through the Coordinated Regulation of Twist and the TGF- β -Snail Signaling Axis. *J. Biol. Chem.* 289(38):26038-26056 (2014) (*corresponding author)
- 5. Kobayashi, N., ..., ***Itano, N.** Hyaluronan deficiency in tumor stroma impairs macrophage trafficking and tumor neovascularization. *Cancer Res.* 70:7073-7083 (2010) (*corresponding author)

糖代謝ストレスによるがん幹細胞維持機構

板野 直樹

京都産業大学生命科学部先端生命科学科

低酸素・低栄養等、種々のストレス環境が、がんの進展に深く関わっているとされる。細胞内外からの負荷刺激の多くは、それ単独では細胞死を誘導しない低容量のストレスであり、慢性的な低容量ストレスに曝されたがん細胞は、特有のストレス防御機構を発達させて適応していると考えられる。なかでも、ストレス耐性がん幹細胞の出現は、抗がん剤等による一過性で強い異種ストレスに集団として適応するためのがん生存戦略の中核をなしていると考えられる。

我々はこれまでに、ヒアルロン酸 (HA) とがん進展との関係解明に取り組み、乳がん病態モデルマウスを用いて、HA の産生増加が、がん進展に働くことを分子病理学的に明らかにしてきた [1-3]。また同モデルの解析から、HA 産生が、糖代謝リプログラミングを介して、抗がん剤耐性がん幹細胞の出現を促すことを明らかにしてきた [4-6]。HA は、細胞外マトリックスを構成する主要な高分子多糖であり、細胞内糖ヌクレオチドである UDP-N-アセチルグルコサミンと UDP-グルクロン酸を基質として HA 合成酵素 (HAS) により生合成される。従って、HA の過剰産生による糖ヌクレオチドの消費は、糖代謝に負荷をかけることで、タンパク質の品質管理や細胞内シグナル伝達に重要な糖鎖修飾に影響を及ぼすと考えられる。そこで、乳がん病態モデルマウスより樹立した初代乳がん細胞と HA 過剰産生乳がん細胞を用いて、細胞内糖ヌクレオチド量および N-型糖鎖前駆体のドリコール結合オリゴ糖の HPLC 分析を行い、HA の過剰産生が N-型糖鎖に質的・量的変化をもたらす可能性を検証した。その結果、HA 過剰産生乳がん細胞では、細胞内糖ヌクレオチドの減少と関連して成熟型ドリコール結合オリゴ糖の量が有意に低下していることを明らかにした [7]。さらに、グライコミクス解析による糖鎖の包括的プロファイリングを実施し、HA 過剰産生細胞に特徴的な N-型糖鎖プロファイルの変化を明らかにした [7]。

以上の実験事実は、HA 過剰産生がん細胞では、糖代謝への慢性的な負荷により、糖鎖パターンが変化していることを示唆している。本発表では、HA 産生を起点とする低容量の糖代謝負荷が、糖鎖パターンを改変してストレス耐性がん幹細胞の出現を促す機構について、最新の知見をもとに議論する。

引用文献:

- [1] Koyama, H., et. al. *Am. J. Pathol.* 170:1086-1099 (2007)
- [2] Koyama, H., et. al. *Am. J. Pathol.* 172:179-193 (2008)
- [3] Kobayashi, N., et. al. *Cancer Res.* 70:7073-7083 (2010)
- [4] Chanmee, T., et. al. *J. Biol. Chem.* 289(38):26038-26056 (2014)
- [5] Chanmee, T., et. al. *J. Biol. Chem.* 291(46):24105-24120. (2016)
- [6] Chokchaitaweek, C., et. al. *Cell Death Dis.* 10(11):803 (2019)
- [7] Iwamoto, S., et. al. *Cell Death Dis.* in press



氏名

廣瀬 豊

所属:

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 遺伝情報制御学研究室

連絡先:

E-mail: yh620@pha.u-toyama.ac.jp

学歴:

1985 名古屋大学理学部物理学科 卒業

1987 金沢大学大学院理学研究科修士課程 修了

1989 金沢大学大学院医学研究科生理学専攻博士課程 退学

職歴:

1989-2006 金沢大学大学がん研究所生物物理部 助手

1995-1997 アメリカ合衆国 コロンビア大学生物学部 博士研究員

2006-2007 富山大学薬学部 助手

2006-2009 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 助教

2009- 富山大学大学院医学薬学研究部 (薬学) 准教授

専門分野 :

1. 遺伝子発現調節
2. mRNA 代謝調節
3. 転写制御

代表的な業績:

Sugita A., Kuruma S., Yanagisawa N., Ishiguro H., Kano R., Ohkuma Y., and **Hirose Y***. The cap-specific m⁶A methyltransferase, PCIF1/CAPAM, is dynamically recruited to the gene promoter in a transcription-dependent manner. *J Biochem.* 170(2):203-213, 2021 (*corresponding authors)

Akichika S., Hirano S., Shichino Y., Suzuki T., Nishimasu H., Ishitani R., Sugita A., **Hirose Y.**, Iwasaki S., Nureki O., Suzuki T. Cap-specific terminal N⁶-methylation of RNA by an RNA polymerase II-associated methyltransferase. *Science* 363 (6423) eaav0080, 2019

Wani S., Sugita A., Ohkuma Y., and **Hirose Y***. Human SCP4 is a chromatin-associated CTD phosphatase and exhibits the dynamic translocation during erythroid differentiation. *J Biochem.* 160(2):111-120, 2016 (*corresponding authors)

Wani S., Yuda M., Fujiwara Y., Yamamoto M., Harada F., Ohkuma Y., **Hirose Y***. Vertebrate Ssu72 regulates and coordinates 3'-end formation of RNAs transcribed by RNA Polymerase II, *PLoS One*, 9, (8), e106040, 2014 (*corresponding authors)

転写共役型新規 RNA メチル化酵素 PCIF1 による遺伝子発現制御機構の解明

廣瀬 豊

富山大学 学術研究部 薬学・和漢系 遺伝情報制御学研究室

【発表概要】

細胞は、増殖・分化、細胞外刺激に応じて mRNA 生合成と分解を調節し、mRNA トランスクリプトームを柔軟に変化させている。真核生物 mRNA の生合成は、RNA ポリメラーゼ II (Pol II) による転写と転写後の様々な加工・修飾過程を経て進行し、転写と転写後の過程は、転写中にリン酸化される Pol II の C-末端領域(CTD) が mRNA 加工・修飾因子の足場となることによって密接に共役している[1]。我々は、mRNA 生合成過程の共役的調節機構を解明するために、リン酸化 CTD に結合する新規因子 PCIF1 (Phosphorylated CTD Interacting Factor 1) を同定した[2]。

近年、我々は、PCIF1 が mRNA 5'末端の m⁷G cap に続く転写開始アデノシンの N⁶位をメチル化する新規の RNA メチル化酵素であることを共同で発見した[3]。多細胞生物では、転写開始ヌクレオチドのリボース 2'-O もメチル化されているため(Nm)、PCIF1 によって二重メチル化された N⁶,2'-O-ジメチルアデノシン(m⁶Am) 修飾が形成する。m⁶Am は、脊椎動物特異的な修飾であり、哺乳動物 mRNA の 20~40%に存在し、ウイルス mRNA にも存在する。PCIF1 が m⁶Am 修飾酵素であることは、他の 3 グループも独立して報告した[4]。PCIF1 欠損細胞をもちいた解析によって、PCIF1 は m⁶Am の唯一の責任酵素であり、m⁶Am は mRNA の安定性または翻訳に影響することが報告されたが、その効果はグループ間で相反するものであり、m⁶Am の正確な機能は未だ不明である。

本報告では、我々が行ってきた遺伝子発現調節における PCIF1 の機能解析について報告し[5]、m⁶Am 修飾が有する多様な生理機能の可能性について議論したい。

引用文献:

- [1]. Hirose Y. and Ohkuma Y. Phosphorylation of the C-terminal domain of RNA polymerase II plays central roles in the integrated events of eukaryotic gene expression. J. Biochem. 2007 141. 601-608.
- [2]. Fan, H., Sakuraba, K., Komuro, A., Kato, S., Harada, F., and Hirose, Y. PCIF1, a novel human WW domain-containing protein, interacts with the phosphorylated RNA polymerase II. Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003 301, 378-385.
- [3]. Akichika S., Hirano S., Shichino Y., Suzuki T., Nishimasu H., Ishitani R., Sugita A., Hirose Y., Iwasaki S., Nureki O., Suzuki T. Cap-specific terminal N⁶-methylation of RNA by an RNA polymeraseII-associated methyltransferase. Science. 2019 363 (6423) eaav0080.
- [4]. Sendinc E, Valle-Garcia D, Dhall A, Chen H, Henriques T, Navarrete-Perea J, Sheng W, Gygi SP, Adelman K, Shi Y. PCIF1 Catalyzes m⁶Am mRNA Methylation to Regulate Gene Expression. Mol Cell. 2019 Aug 8;75(3):620-630.
- [5]. Sugita A., Kuruma S., Yanagisawa N., Ishiguro H., Kano R., Ohkuma Y., and Hirose Y. The cap-specific m⁶A methyltransferase, PCIF1/CAPAM, is dynamically recruited to the gene promoter in a transcription-dependent manner. J Biochem. 2021 170(2):203-213.



氏名

佐々木 宗一郎

所属:

富山大学和漢医薬学総合研究所 がん・免疫ユニット

連絡先:

E-mail:sasaki@inm.u-toyama.ac.jp

学歴:

- 2004 東邦大学大学院理学研究科博士前期課程 修了
2008 東邦大学大学院理学研究科博士後期課程 修了、博士（理学）

職歴:

- 2004-2005 トミーデジタルバイオロジー（株）エンジニアリング&ロジスティクス部門
2010-2014 金沢大学がん進展制御研究所 博士研究員
2014-2021 金沢大学がん進展制御研究所 助教
2021- 富山大学和漢医薬学総合研究所 助教

専門分野:

1. がん微小環境
2. 線維芽細胞
3. 骨転移

代表的な業績:

1. **Sasaki SI**, Zhang D, Iwabuchi S, Tanabe Y, Hashimoto S, Yamauchi A, Hayashi K, Tsuchiya H, Hayakawa Y, Baba T, Mukaida N. Crucial contribution of GPR56/ADGRG1, expressed by breast cancer cells, to bone metastasis formation. *Cancer Sci.* 2021, 112(12): 4883-4893.
2. Zhang Di, Iwabuchi S, Baba T, Hashimoto S, Mukaida N, **Sasaki SI**. Involvement of a Transcription factor, Nfe2, in Breast Cancer Metastasis to Bone. *Cancers* 2020, 12, 3003.
3. **Sasaki SI**, Baba T, Nishimura T, Hayakawa Y, Hashimoto S, Gotoh N, Mukaida N. Essential roles of the interaction between cancer cell-derived chemokine, CCL4, and intra-bone CCR5-expressing fibroblasts in breast cancer bone metastasis. *Cancer Lett.* 2016 Aug 1;378(1):23-32.

がん細胞によってもたらされる骨微小環境の変化を介した

乳がん骨転移促進機構の解明

佐々木 宗一郎

富山大学 和漢医薬学総合研究所 がん・免疫ユニット

我が国の女性がん罹患率トップである乳がんでは、進行期の乳がん患者の 70%以上に骨転移の合併が認められる。骨転移は他の臓器への転移とは異なり生命予後への影響が少なく、現在の治療法は主に破骨細胞の機能を抑制する対症療法が用いられているが、必ずしも奏功を示していない。近年、骨転移したがん細胞に骨環境が悪性形質を付与し、他臓器へ再転移を促すことが報告された。生命予後に影響する臓器への転移を促進させる温床として骨転移巣を勘案すると、対症療法ではない新たながん治療法の開発が望まれている[1] [2]。我々の研究グループは、マウス乳がん細胞株 4T1 から乳腺脂肪組織への同所移植によって高率に骨に自然転移する好骨転移株を樹立した。同所移植移植モデルでは親株と好骨転移株で骨転移巣形成能に有意な差が見られ、好骨転移株によるがん線維芽細胞 (CAF) を中心としたがん微小環境の構築が骨内での腫瘍増殖亢進に重要であることを明らかとした[3]。

一方、腫瘍増殖亢進と破骨細胞数に有意な相関は認められなかった。乳がんの骨転移の多くは破骨性骨転移であり、破骨細胞を標的とした治療法が行われている。破骨細胞はインターフェロン(IFN)- γ などの負の制御を受けていることが報告されているが、がん微小環境を構築する破骨細胞以外の骨髄間質細胞に対する IFN- γ の影響は明らかになっていない。そこで我々のモデルを用いて間質細胞を中心としたがん微小環境に対する IFN- γ の影響を検討した。抗 IFN- γ 抗体の投与により、骨髄に接種したマウス乳がん細胞ではコントロール群と比較して有意な増加が確認された。そこで、抗 IFN- γ 抗体投与に伴う骨髄内細胞の動態を検討したところ、抗体投与に伴って CD20 陽性の B 細胞群に有意な減少が確認された。抗 CD20 抗体の投与による腫瘍増殖への影響を検討したところ、CD20 陽性細胞の枯渇に伴って乳がん細胞の増殖は亢進した。以上のことから、IFN- γ は破骨細胞のみならず間質細胞へも影響を与え、複合的に骨転移を負に制御していると考えられる。

引用文献:

[1] GR Mundy Cancer. 1997 Oct 15;80:1546-56.

[2] Weijie Zhang, Igor L. Bado, Jingyuan Hu, Ying-Wooi Wan, Ling Wu, Hai Wang, Yang Gao, Hyun-Hwan Jeong, Zhan Xu, Xiaoxin Hao, Bree M. Lege, Rami Al-Ouran, Lucian Li, Jiasong Li, Liqun Yu, Swarnima Singh, Hin Ching Lo, Muchun Niu, Jun Liu, Xiang H.-F. Zhang Cell. 2021 April 29;184:2471-2486.

[3] Sasaki S, Baba T, Nishimura T, Hayakawa Y, Hashimoto S, Gotoh N, Mukaida N. Cancer Letter. 2016 Aug 1;378(1):23-32.



氏名

大澤 毅

所属:

¹ 東京大学先端科学技術研究センターニュートリオミクス・腫瘍学

² 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻

³ 東京大学大学院理学系研究科生物科学専攻

連絡先:

E-mail: osawa@lsbm.org

学歴:

2001年8月 英国ロンドン大学 キングスカレッジ 生化学部卒業

1999年6-8月 米国ハーバード大学 物理学

2005年12月 英国ロンドン大学 UCL 大学院腫瘍学専攻 博士課程修了 (2010年 腫瘍学博士取得)

職歴:

2000年6-7月 英国ロンドン大学 キングスカレッジ生化学教室 研究生

2000年7-8月 国立循環器病センター研究所 病因病理部 インターンシップ

2006年1月 東京大学 医科学研究所腫瘍抑制分野 研究員

2007年4月 東京大学 医科学研究所 システム生命科学 リサーチフェロー

2007年4月 東京医科歯科大学 分子腫瘍医学分野 特任助教

2011年4月 東京大学 先端科学技術研究センター システム生物医学分野 特任助教

2018年3月 東京大学 先端科学技術研究センター ニュートリオミクス・腫瘍学分野 特任准教授(独立PI)

2023年4月 同 准教授(独立PI)

専門分野:

1. がん代謝学
2. 腫瘍微小環境学
3. ニュートリオミクス学

代表的な業績:

1. Nakahara R, Aki S, Sugaya M, Hirose H, et al. & **Osawa T***. Hypoxia Activates SREBP2 through Golgi Disassembly in Bone Marrow-Derived Cells for Tumorigenesis. *EMBO J*, 10.15252/embj.2023114032 (2023).
2. Kato M, Maeda K, Nakahara R, Hirose H, Kondo A et al. & **Osawa T***. Acidic Extracellular pH Drives Accumulation of N1-Acetylspermidine and Recruitment of Pro-Tumor Neutrophils. *PNAS Nexus*, 10.1093/pnas nexus/pgad306 (2023)
3. *Pan M, Zorbas C, Sugaya M, Ishiguro K, Kato M, et al. & **Osawa T***, Glutamine deficiency in solid tumor cells confers resistance to ribosomal RNA synthesis inhibitors. *Nature Commun.* 13, 3706, 2022.
4. ***Osawa T***, Shimamura T* et al. and Soga T*, Kodama T*. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2, *Cell Reports*, 29, 89-103, 2019. (*Co-correspondence)
5. *Kondo A, et al. Aburatani H*& **Osawa T***. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Reports*, 18, 2228-2242, 2017.

高深度オミクスから迫るがん悪性化機構の解明

大澤 毅^{1,2,3}

¹ 東京大学 先端科学技術研究センター ニュートリオミクス・腫瘍学

² 東京大学 大学院工学系研究科 化学生命工学専攻

³ 東京大学 大学院理学系研究科 生物科学専攻

【発表概要】

がんの病態解明には、核酸、糖質、脂質、タンパク質などの複雑な有機化合物の全体像いわゆるマルチオミクスを統合し理解することが必須である。近年、次世代シーケンサー、質量分析器の普及により、ゲノム配列、転写、翻訳、代謝、タンパク質複合体、など、がん細胞が網羅的にまた単1細胞やオルガネラレベルで解析されており、メガデータを取り扱わなければがんの病態解明が難しい時代を迎えている。我々は、ニュートリオミクスを用いたがん栄養・代謝の新しいオミクス統合解析から病態へ繋がる細胞の変化を捉え、がんの新しい治療法につながる代謝経路を見出してきた [1-4]。近年、がん細胞自身のオミクス変動のみならず、細胞間の相互作用やオルガネラ間の相互作用もがん悪性化に重要な役割を果たすため、オルガネラ制御が新しい癌治療標的として注目を集めている [5,6]。本セミナーでは、代謝物を中心とした高深度オミクス解析やがん悪性化に関わる細胞—多細胞間—オルガネラ間にわたる代謝連関・治療戦略について議論したい。

引用文献:

1. **Osawa T**, Muramatsu M, Tsuchida R, Wang F, Kodama T, Minami T and Shibuya M: Increased expression of histone demethylase JHDM1D under nutrient starvation suppresses tumor growth via downregulating angiogenesis, *Proc Natl Acad Sci USA*, 108(51):20725-9, 2011.
2. Kondo A, Yamamoto S, Nakaki R, Shimamura T, Hamakubo T, Sakai J, Kodama T, Yoshida T, Aburatani H* and **Osawa T***. Extracellular Acidic pH Activates the Sterol Regulatory Element-binding Protein 2 to Promote Tumor Progression. *Cell Rep*, 18, 2228-2242, 2017.
3. **Osawa T***, Shimamura T*, Saito K, Hasegawa Y, Ishii N, Nishida M, Ando R, Kondo A, Anwar M, Tsuchida R, Hino S, Sakamoto A, Igarashi K, Saitoh K, Kato K, Endo K, Yamano S, Kanki Y, Matsumura Y, Minami T, Tanaka T, Anai M, Wada Y, Wanibuchi H, Hayashi M, Hamada A, Yoshida M, Yachida S, Nakao M, Sakai J, Aburatani H, Shibuya M, Hanada K, Miyano S, Soga T*, Kodama T*. Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2, *Cell Rep*, 29, 89-103, 2019. (*Co-correspondence)
4. Pan M, Zorbas C, Sugaya M, Ishiguro K, Kato M, Nishida M, Zhang H, Candeias MM, Okamoto A, Soga T, Aburatani H, Sakai J, Matsumura Y, Suzuki T, Proud CG, Lafontaine DLJ, **Osawa T***, Glutamine deficiency in solid tumor cells confers resistance to ribosomal RNA synthesis inhibitors. *Nat Commun*. 13, 3706, 2022.
5. Nakahara R, Aki S, Sugaya M, Hirose H, Kato M, Maeda K, Sakamoto DM, Kojima Y, Nishida M, Ando R, Muramatsu M, Pan M, Tsuchida R, Matsumura Y, Yanai H, Takano H, Yao R, Sando S, Shibuya M, Sakai J, Kodama T, Kidoya H, Shimamura T, and **Osawa T***. Hypoxia Activates SREBP2 through Golgi Disassembly in Bone Marrow-Derived Cells for Tumorigenesis. *EMBO J*, 10.15252/embj.2023114032, 2023.
6. Kato M, Maeda K, Nakahara R, Hirose H, Kondo A, Aki S, Sugaya M, Hibino S, Nishida M, Hasegawa M, Morita H, Ando R, Tsuchida R, Yoshida M, Kodama T, Yanai H, Shimamura T and **Osawa T***. Acidic Extracellular pH Drives Accumulation of N1-Acetylspermidine and Recruitment of Pro-Tumor Neutrophils. *PNAS Nexus*, 10.1093/pnas nexus/pgad306, 2023.



氏名

徳田 深作

所属:

京都府立医科大学 呼吸器内科学

連絡先:

E-mail: tokku@koto.kpu-m.ac.jp

学歴:

2004年 京都府立医科大学卒業

2014年 神戸大学大学院医学研究科 博士課程修了

職歴:

2004-2006年 京都府立医科大学附属病院 研修医

2006-2007年 京都府立医科大学大学院医学系研究科細胞生理学教室 助手

2008-2010年 京都第一赤十字病院呼吸器科 専攻医

2014-2015年 神戸大学大学院医学研究科 学術研究員 (ポスドク)

2015-2017年 京都大学附属病院呼吸器内科学 医員

2017-2020年 カンザス大学医療センター 海外特別研究員

2020-2021年 京都府立医科大学呼吸器内科学 後期専攻医

2021-2023年 京都府立医科大学呼吸器内科学 助教

2023- 京都府立医科大学呼吸器内科学 講師

専門分野:

1. 肺癌
2. 腫瘍微小環境
3. 細胞極性

代表的な業績:

1. Tokuda S, Kim YH, Matsumoto H, Muro S, Hirai T, Mishima M, Furuse M. "Effects of hydrostatic pressure on carcinogenic properties of epithelia" PLoS One. 10: e0145522. 2015.
2. Tokuda S, Hirai T, Furuse M. "Effects of osmolality on paracellular transport in MDCK II cells" PLoS One. 11: e0166904. 2016.
3. Tokuda S, Yu ASL. "Regulation of Epithelial Cell Functions by the Osmolality and Hydrostatic Pressure Gradients: A Possible Role of the Tight Junction as a Sensor." Int J Mol Sci. 20: 3513. 2019.

間質圧の上昇による肺癌促進メカニズム

徳田 深作

京都府立医科大学 呼吸器内科学

慢性炎症はがんの促進に寄与することが古くから知られており、炎症細胞から分泌されるサイトカインなどがそのメカニズムに関与すると考えられている[1]。一方、慢性炎症は間質の圧を上昇させることが知られており、ほとんど全てのがん組織においても間質圧の上昇が認められる[2,3]。しかし、間質側からの物理的な圧力が癌細胞に及ぼす影響はこれまでよく分かっていなかった。

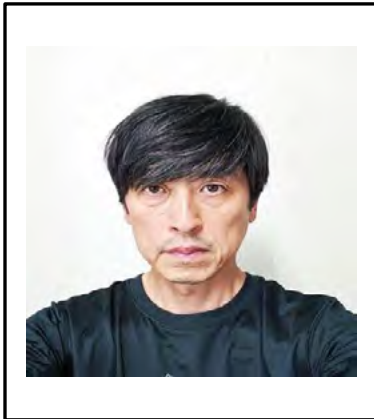
我々は基底側からの圧力が癌細胞に及ぼす影響を調べるため、肺癌の培養細胞をトランスウェル上に培養し、管腔側と基底側の培地の高さを変えることによって静水圧を加えてその影響を検討した。その結果、基底側から管腔側へ静水圧を加えた条件では上皮の重層化が引き起こされた。重層化した上皮の内部には微絨毛やタイトジャンクションを有する腔が形成されており、細胞極性の異常が認められた。また、ZO-1 や vimentin などの極性タンパクの局在の変化も確認された。さらに、基底側からの圧力によって細胞増殖の亢進・アポトーシスの抑制や細胞運動の亢進などが生じており、これらの様々な細胞機能の変化によって上皮の重層化が生じると考えられた。

次に基底側からの圧力が様々な細胞機能の変化を引き起こすメカニズムを調べるため、phospho-kinase array を用いて網羅的な解析を行ったところ、肺癌の主要なシグナル経路である Ras/Raf/MEK 経路や PI3K/Akt 経路を含めた特定のシグナル経路の活性化は認められなかった。そこで、物理的な圧力が直接加わることが想定される細胞間接着装置などが圧力の感知や様々な細胞機能の調節に関わる可能性を考慮して、タイトジャンクション構成タンパク質の ZO-1 をノックアウトした細胞を樹立した。しかし、ZO-1 ノックアウト細胞は上皮シートの形成ができず、実験的に圧力の影響を調べるできないことが分かった。そこで、上皮シートを形成した肺癌細胞の上から GFP でラベルした細胞を播いて生着できるかどうかを調べたところ、基底側から圧を加えた条件では上から播いた細胞が生き残ることが確認された。現在、上記の実験系を用いて肺癌細胞が圧力を感知するメカニズムを解析中である。

これまでの研究結果から癌細胞は基底側からの圧力を感知して様々な細胞機能を調節していることが分かってきており、腫瘍微小環境における間質圧の上昇が腫瘍促進に果たす役割が明らかになってきている。今後、癌細胞が物理的な圧力を感知するメカニズムを解明して新たな方向からアプローチする癌の治療戦略の開拓を目指しており、これらの研究の進捗を報告する。

引用文献:

- [1] Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008 Jul 24;454(7203):436-44.
- [2] Lunt SJ, Fyles A, Hill RP, Milosevic M. Interstitial fluid pressure in tumors: Therapeutic barrier and biomarker of angiogenesis. *Future Oncol*. 2008 Dec;4(6):793-802.
- [3] Tokuda S, Yu ASL. "Regulation of Epithelial Cell Functions by the Osmolality and Hydrostatic Pressure Gradients: A Possible Role of the Tight Junction as a Sensor." *Int J Mol Sci*. 20: 3513. 2019.



氏名

青木俊介

所属:

九州工業大学情報工学部

連絡先:

E-mail: aokis@bio.kyutech.ac.jp

学歴:

- 1994 九州大学大学院理学研究科博士前期課程 修了
1998 大阪大学大学院医学研究科博士後期課程 修了、博士（医学）

職歴:

- 1999 日本学術振興会特別研究員 PD
2000-2003 国立精神・神経センター 神経研究所、博士研究院
2004-2007 国立精神・神経センター 神経研究所、研究室長
2008-2015 九州工業大学情報工学部、准教授
2015- 九州工業大学情報工学部、教授

専門分野:

1. バイオインフォマティクス
2. ケモインフォマティクス

代表的な業績:

1. Taira J, Yamaguchi M, Tashiro A, Kida A, Suzuki K, Sakai K, Matsumoto K, *Aoki S, Computer-Assisted Identification of Inhibitor with Novel Pharmacophore Targeting First Kringle Domain of Hepatocyte Growth Factor, ChemistrySelect 8, in press, 2023. (*corresponding authors)
2. Kawamoto S, Hori C, Taniguchi H, Okubo S, *Aoki S. Identification of novel antimicrobial compounds targeting Mycobacterium tuberculosis shikimate kinase using in silico hierarchical structure-based drug screening. Tuberculosis, in press. 2023. (*corresponding authors)
3. Kanetaka H, 他, Sacchettini JC, Kitamura M, *Aoki S., Discovery of InhA inhibitors with anti-mycobacterial activity through a matched molecular pair approach. Eur J Med Chem. 94: 378, 2015 (*corresponding authors)
4. Kobayashi M, Kinjo T, Koseki Y, Bourne CR, Barrow WW, *Aoki S. Identification of novel potential antibiotics against Staphylococcus using structure-based drug screening targeting dihydrofolate reductase. J Chem Inf Model. 54:124, 2014. (*corresponding authors)
5. Kinjo T, Koseki Y, Kobayashi M, Yamada A, Morita K, Yamaguchi K, Tsurusawa R, Gulten G, Komatsu H, Sakamoto H, Sacchettini JC, Kitamura M, *Aoki S. Identification of compounds with potential antibacterial activity against Mycobacterium through structure-based drug screening. J Chem Inf Mode 53:1200, 2013. (*corresponding authors)

肝細胞増殖因子(HGF)を標的とした *in silico* 創薬基盤の確立

青木 俊介¹, 平 順一¹, 山口美穂¹, 田代 杏樹¹, 鈴木 滉¹,
喜田 明日香², 酒井克也², 松本 邦夫²

¹九州工業大学情報工学府

²金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍動態制御研究分野

近年、疾患に関与する生体分子を特異的に阻害する分子標的薬の登場により、副作用の最小化と治療効果の最大化を可能とする治療法が実現しつつある。癌細胞の浸潤や転移に関与するタンパク質に結合し機能を制御する分子標的薬の開発を行うことで、より低リスク且つ効果的な治療が可能になると考えられる。私たちの研究グループは、癌細胞の増殖や浸潤、転移を担う肝細胞増殖因子(HGF)と Met 受容体間の分子間相互作用を発端とするシグナル伝達経路を標的とし、分子標的薬の創薬基盤の確立に取り組んでいる。HGF と Met の物理的結合によって開始される恒常性維持過程と病理学的過程に関しては、十分な証拠が蓄積されている[1][2]。HGF の α 鎖及び β 鎖に結合し、Met との複合体形成を阻害することで、癌細胞の増殖や転移を抑える分子標的薬候補化合物の同定を *in silico* structure-based drug screening 法により試みた。その結果、 α 鎖においては結合シミュレーションツールである DOCK-GOLD 複合スクリーニングにより得られた 5 化合物が細胞ベースの ELISA アッセイに供され、内 1 化合物が HGF 刺激により活性化される Met のリン酸化を阻害する事が明らかになった。シミュレーションにより、当該化合物のピペラジニル部分は α 鎖 クリンクル(K1)ドメインの Trp188 および Tyr198 と会合することが予測された[3]。また、 β 鎖においても阻害化合物スクリーニングを実行したところ、ELISA アッセイにおいて Met 阻害活性を示す 2 化合物を同定するに至った。さらに、その 2 化合物に対し分子動力学計算による ligand RMSD 値と結合自由エネルギーの導出を行ったところ、両値で良好な結果が得られ、シミュレーションからも両化合物の β 鎖への結合が示唆された。また、阻害活性を示した化合物をリード化合物とし類縁体探索とシミュレーションを実行した結果、リード化合物と同程度の阻害活性が期待出来る 2 化合物の予測に成功した。現在、機械学習による創薬ツールと分子動力学シミュレーションを組み合わせた新たな創薬基盤の確立を進めており、その現状に関しても報告する。

引用文献:

[1] Saka K, Aoki S, Matsumoto K, J. Biochem.2015,157, 271-284.

[2] Petrini,Ann. Transl.Med.2015,3, 82.

[3] Taira J., Yamaguchi M., Tashiro A., Kida A., Suzuki K., Sakai K., Matsumoto K., Aoki S., *ChemistrySelect* 2023, 8, e202301577.

主催

金沢大学がん進展制御研究所、東北大学加齢医学研究所
大阪大学微生物病研究所、慶應義塾大学先端生命科学研究所



共催

金沢国際がん生物学研究会
金沢大学新学術創成研究機構、ナノ生命科学研究所



[お問い合わせ]

医薬保健系事務部薬学・がん研支援課研究協力係

E-mail: kyoten@adm.kanazawa-u.ac.jp

URL <http://ganken.cri.kanazawa-u.ac.jp/>