

—千里ライフサイエンス新適塾—
「難病への挑戦」第26回会合

「がん細胞におけるアミノ酸欠乏時
細胞文脈応答とオートファジー機能」

講師 稲澤 譲治 (いなざわ じょうじ)
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝 教授
同大学 疾患バイオリソースセンター センター長

日時 2016年5月9日(月) 18:00~20:00

場所 千里ライフサイエンスセンタービル
講演会 8階 801・802号室 (18:00~19:00)
懇親会 6階 603・604号室 (19:00~20:00)

講演・懇親会ともに参加費無料

コーディネーター

菊池 章(大阪大学大学院医学系研究科 分子病態生化学 教授)

山下 俊英(大阪大学大学院医学系研究科 分子神経科学 教授)

主催:公益財団法人 千里ライフサイエンス振興財団
〒 560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目4番2号
千里ライフサイエンスセンタービル20階

E-mail: dsp@senri-life.or.jp Tel: 06-6873-2001

<http://www.senri-life.or.jp>

がん細胞におけるアミノ酸欠乏時

細胞文脈応答とオートファジー機能

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 分子細胞遺伝
同大学 疾患バイオリソースセンター
教授・センター長 稲澤 譲治

がんの発生および進展においてがん細胞は栄養飢餓や化学療法などの様々な細胞ストレスに適応し生存能力を獲得している。細胞ストレスは患者個々人のがんあるいはがん種で異なることが知られており、細胞生存のためのシステム的多様性、すなわち細胞文脈 (Cellular Context) の特徴の理解と、その細胞文脈に基づいた新しいがん治療戦略の開発が求められている。

小児急性リンパ性白血病 (ALL) に対するキードラッグとして、古くから L-asparaginase (L-asp) が使用されている。L-asp はアミノ酸であるアスパラギンをアスパラギン酸に変換する酵素であり、L-asp で処理した際、血中および細胞内のアスパラギンが枯渇し、ALL 細胞において細胞障害が誘導される。しかしながら、一部の患児では、治療抵抗性を示す ALL 細胞が出現して再発する。従って、その L-asp 耐性に関与する細胞生存の詳細な分子メカニズムを解明し、耐性克服に向けた新たな治療戦略の構築が急務である。

そのような背景の中、我々は、ALL 細胞において、L-asp を処理した際、オートファジー分解経路が顕著に活性化し、L-asp 耐性に寄与することを見出した。実際に、ALL 細胞株を用いた *in vitro* での解析および担がんモデルマウスを用いた *in vivo* 実験において、オートファジー経路の抑制に働くクロロキンを併用することで、L-asp による抗腫瘍効果の顕著な上昇が確認された。また、L-asp 耐性細胞亜株を樹立し、L-asp+クロロキンを併用して処理したところ、L-asp の感受性の回復を確認した。さらに、LC/MS 解析およびメタボリック解析から、L-asp 処理による細胞内代謝の遮断は異常ミトコンドリアの出現を惹起し、このためオートファジー活性化は、枯渇アスパラギンの補給でなく、むしろ異常ミトコンドリア除去による ROS レベルの低下に寄与する可能性が示唆された。

以上の結果から、ALL 細胞において L-asp 処理によるアスパラギン枯渇時における細胞生存システムとして、細胞障害性の異常ミトコンドリアを除去するためのオートファジー分解経路の活性化が明らかとなった。したがって、ALL 細胞においては、オートファジー経路を抑制する薬剤の併用の有効性が示唆された。細胞ストレスにおける細胞文脈応答の多様性を理解することにより、より適切ながん治療戦略の確立が可能になる。

【講師略歴】

- 1982年 京都府立医科大学付属病院研修医(第3内科学教室)
- 1987年 京都府立医科大学医学部助手(衛生学教室)
- 1993年 京都府立医科大学医学部講師(衛生学教室)
- 1996年 東京大学助教授(医科学研究所ヒトゲノム解析センター)
- 1998年 東京医科歯科大学教授(難治疾患研究所)
- 2004年 東京医科歯科大学難治疾患研究所ゲノム応用医学研究部門長
- 2010年 東京医科歯科大学硬組織疾患ゲノムセンター長
- 2011年 東京医科歯科大学学長特別補佐(~2012年まで)
- 2012年 東京医科歯科大学バイオリソースセンター長
- 2014年 東京医科歯科大学副理事(研究国際展開担当)

【受賞】

- 1991年 日本血液学会奨励賞
- 1993年 京都府立医科大学学友会青蓮賞
- 1997年 平成9年度 高松宮妃癌研究助成金受領
- 2003年 平成15年度 日本医師会医学研究助成費受領
- 2005年 平成17年度 公益信託癌臨床研究助成基金
- 2006年 2006年度 日本癌学会 JCA-Mauvernay Award
- 2006年 ブルガリア国立科学アカデミー外国人会員
- 2008年 平成20年度科学技術分野 文部科学大臣表彰 科学技術賞(研究部門)

【所属学会、研究会】

日本癌学会・評議員、日本癌学会・理事、日本癌学会・広報委員、日本血液学会・評議代議員、日本人類遺伝学会・評議員、日本人類遺伝学会・理事、日本がん臨床研究推進機構(JACCRO)・理事

Associate Editor : Cancer Science, Journal of Human Genetics

【関連文献】

1. Morishita M, Muramatsu T, Suto Y, Hirai M, Konishi T, Hayashi S, Shigemizu D, Tsunoda T, Moriyama K, Inazawa J. Chromothripsis-like chromosomal rearrangements induced by ionizing radiation using proton microbeam irradiation system. **Oncotarget** 2016 Feb 4. doi: 10.18632/oncotarget.7186 (Epub ahead of print)
2. Muramatsu T, Kozaki K, Imoto S, Ymaguchi R, Tsuda T, Kawano T, Fujiwara N, Morishita M, Miyano S, Inazawa J. The hypusine cascade promotes cancer progression and metastasis through the regulation of RhoA in squamous cell

- carcinoma. **Oncogene** (in press)
3. Yanaka Y, Muramatsu T, Uetake H, Kozaki K, Inazawa J. miR-544a induces epithelial-mesenchymal transition through the activation of WNT signaling pathway in gastric cancer. **Carcinogenesis**. 36:1363-71, 2015
 4. Fujiwara N, Inoue J, Kawano T, Tanimoto K, Kozaki K, Inazawa J. miR-634 activates the mitochondrial apoptosis pathway and enhances chemotherapy-induced cytotoxicity. **Cancer Res**. 75:3890-901, 2015.
 5. Iwadate R, Inoue J, Tsuda H, Takano M, Furuya K, Hirasawa A, Aoki D, Inazawa J. High expression of p62 protein is associated with poor prognosis and aggressive phenotypes in endometrial cancer. **Am J Pathol**. 185:2523-33, 2015.
 6. Yamamoto S, Inoue J, Kawano T, Kozaki K, Omura K, Inazawa J. The impact of miRNA-based molecular diagnostics and treatment of NRF2-stabilized tumors. **Mol Cancer Res**. 12:58-68, 2014
 7. Endo H, Muramatsu T, Furuta M, Uzawa N, Pimkhaokham A, Amagasa T, Inazawa J, Kozaki K. Potential of tumor-suppressive miR-596 targeting LGALS3BP as a therapeutic agent in oral cancer. **Carcinogenesis**. 34:560-9, 2013
 8. Matsumura S, Imoto I, Kozaki K, Matsui T, Muramatsu T, Furuta M, Tanaka S, Sakamoto M, Arii S, Inazawa J. Integrative array-based approach identifies MZB1 as a frequently methylated putative tumor-suppressor in hepatocellular carcinoma. **Clin Cancer Res**. 18:3541-3551, 2012
 9. Ono H, Imoto I, Kozaki K, Tsuda H, Matsui T, Kurasawa Y, Muramatsu T, Sugihara K, Inazawa J. SIX1 promotes epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer through ZEB1 activation. **Oncogene**. 31:4923-34, 2012
 10. Bai H, Inoue J, Kawano T, Inazawa J. A transcriptional variant of the LC3A gene is involved in autophagy and frequently inactivated in human cancers. **Oncogene**. 31:4397-408, 2012
 11. Kurasawa Y, Kozaki K, Pimkhaokham A, Muramatsu T, Ono H, Ishihara T, Uzawa N, Imoto I, Amagasa T, Inazawa J. Stabilization of phenotypic plasticity through mesenchymal-specific DNA hypermethylation in cancer cells. **Oncogene**. 31:1963-74, 2012
 12. Tsuruta T, Kozaki K, Uesugi A, Furuta M, Hirasawa A, Imoto I, Susumu N, Aoki D, Inazawa J. miR-152 is a tumor suppressor microRNA that is silenced by DNA hypermethylation in endometrial cancer. **Cancer Res**. 71:6450-62, 2011
 13. Uesugi A, Kozaki K, Tsuruta T, Furuta M, Morita K, Imoto I, Omura K, Inazawa J. The tumor suppressive microRNA miR-218 targets the mTOR component Rictor and inhibits AKT phosphorylation in oral cancer. **Cancer Res**. 71:5765-78, 2011
 14. Furuta M, Kozaki K, Tanaka S, Arii S, Imoto I, Inazawa J. miR-124 and miR-203 are epigenetically silenced tumor-suppressive microRNAs in hepatocellular carcinoma. **Carcinogenesis**. 31:766-76, 2010
 15. Inoue J, Misawa A, Tanaka Y, Ichinose S, Sugino Y, Hosoi H, Sugimoto T, Imoto I, Inazawa J. Lysosomal-associated protein multispinning transmembrane 5 gene (LAPTM5) is associated with spontaneous regression of neuroblastomas. **PLoS One**. 4:e7099, 2009
 16. Komatsu S, Imoto I, Tsuda H, Kozaki K, Muramatsu T, Shimada Y, Aiko S, Yoshizumi Y, Ichikawa D, Otsuji E, Inazawa J. Overexpression of SMYD2 relates to tumor cell proliferation and malignant outcome of esophageal squamous-cell carcinoma. **Carcinogenesis**. 30:1139-46, 2009
 17. Kikuchi R, Tsuda H, Kozaki K, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Frequent inactivation of a putative conditional tumor-suppressor gene, angiopoietin-like protein 2, in ovarian cancer. **Cancer Res**. 68:5067-75, 2008
 18. Kozaki K, Imoto I, Mogi S, Omura K, Inazawa J. Exploration of tumor-suppressive microRNAs silenced by DNA hypermethylation in oral cancer. **Cancer Res**. 68:2094-2105, 2008