

解禁日時:平成30年4月3日(火)午前4時(日本時間)

## プレス通知資料(研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成30年3月30日

国立大学法人 東京医科歯科大学

### 卵巣がんの腫瘍細胞におけるアミノ酸要求性の解明 「細胞外グルタミン枯渇による卵巣がん個別化治療法の開発への期待」

#### 【ポイント】

- 卵巣がん細胞株を用いた研究から、細胞生存に必須な培養液中アミノ酸は、細胞株ごとに異なることが明らかとなりました。
- 細胞外グルタミンに要求性の高い卵巣がん細胞株では、グルタミン合成酵素の発現低下がみられることが分かりました。
- 卵巣がん症例の約14%において、グルタミン合成酵素の発現低下が見られました。
- 今後、グルタミン合成酵素の発現の有無を指標として、細胞外グルタミンを枯渇することによる個別化治療法の開発が期待されます。

東京医科歯科大学・難治疾患研究所・分子細胞遺伝分野の井上純講師、稲澤譲治教授ならびに古澤啓子大学院生らの研究グループは、卵巣がんにおいてグルタミン合成酵素の発現が低下している腫瘍に対し、細胞外グルタミンを枯渇することで腫瘍抑制効果が得られることを見出しました。この研究成果は、文部科学省新学術領域研究(15H05908)「がんシステムの新次元俯瞰と攻略」および文部科学省科学研究費補助金(15K08301)の支援のもと遂行され、国際科学雑誌 *Carcinogenesis* (カルシノジェネシス)に、2018年4月2日12時(太平洋時間)に発表されます。

#### 【研究の背景】

卵巣がんは、早期発見が困難なため、進行がんで発見されることが多く、予後が不良な疾患です。進行例や再発例においては化学療法が主治療となりますが、治療抵抗性を示すことも多く、治療成績は不良です。

一方、アミノ酸は生体内でのタンパク質合成に必要不可欠な成分であり、体内で合成可能な非必須アミノ酸と、合成不可能な必須アミノ酸に分類されます。近年、がんにおけるアミノ酸の役割に対する様々な研究が行われており、いくつかのがん種のがん細胞の増殖・生存において、細胞外中(血中または培養液中)の特定のアミノ酸に要求性が高いことが知られています。従って、がん細胞がどのアミノ酸に要求性が高いのかを理解した上で、その増殖・生存に必須な特定の細胞外アミノ酸を枯渇させるという治療法は、有効ながん治療戦略になると考えられます。

本研究は、卵巣がん細胞株を用いて、各細胞株における細胞の生存に必須なアミノ酸の種類を特定し、そのアミノ酸要求性に基づいて、治療的にアミノ酸を枯渇させるという新たな個別化治療戦略を開発することを目的として研究を行いました。

## 【研究成果の概要】

まず初めに、14 種類の卵巣がん細胞株を用いて、細胞の生存に必須な培養液中のアミノ酸を調べました。その結果、卵巣がん細胞株の細胞生存に必須なアミノ酸は細胞により異なっていること、中でも、6 種類の卵巣がん細胞株における細胞の生存は、培養液中グルタミンに依存していることが分かりました。グルタミンは、核酸代謝やタンパク質合成に重要な非必須アミノ酸であり、細胞外から取り込まれるか、グルタミン合成酵素 (Glutamine synthetase ; GS)によって触媒され、グルタミン酸から合成されます。そのような中、GS の発現量が低い卵巣がん細胞株における細胞の生存は、培養液中グルタミンに極めて依存していることが分かりました。さらに、実際に、卵巣がん臨床検体 316 例中 45 例(14.2%)において、GS の発現が低下していることが明らかとなりました。

一方、L-アスパラギナーゼ(L-asparaginase; L-asp)は、血中(または培地中)のグルタミン量およびアスパラギン量を低下させる製剤であり、急性リンパ節白血病 (acute lymphoblastic leukemia; ALL)の治療薬として古くから使用されています。本研究において、GS の発現が低い卵巣がん細胞株では、L-asp による処理またはグルタミントランスポーターの阻害に対して、高い感受性を示すことが分かりました。既存薬を全く別の疾患の薬として利用するドラッグ・リポジショニング (Drug Repositioning)として、L-asp は、今後 GS 発現が低下している卵巣がんにおいてもその効果が期待されます。

最後に、卵巣がん細胞株における GS の発現低下の意義について検討しました。GS の発現が低い細胞に GS を安定的に発現させると、担がんマウスでの腫瘍形成が抑制されることが分かりました。このことから、GS の発現低下は、一部の卵巣がんの腫瘍形成の促進に寄与している可能性を示唆しています。

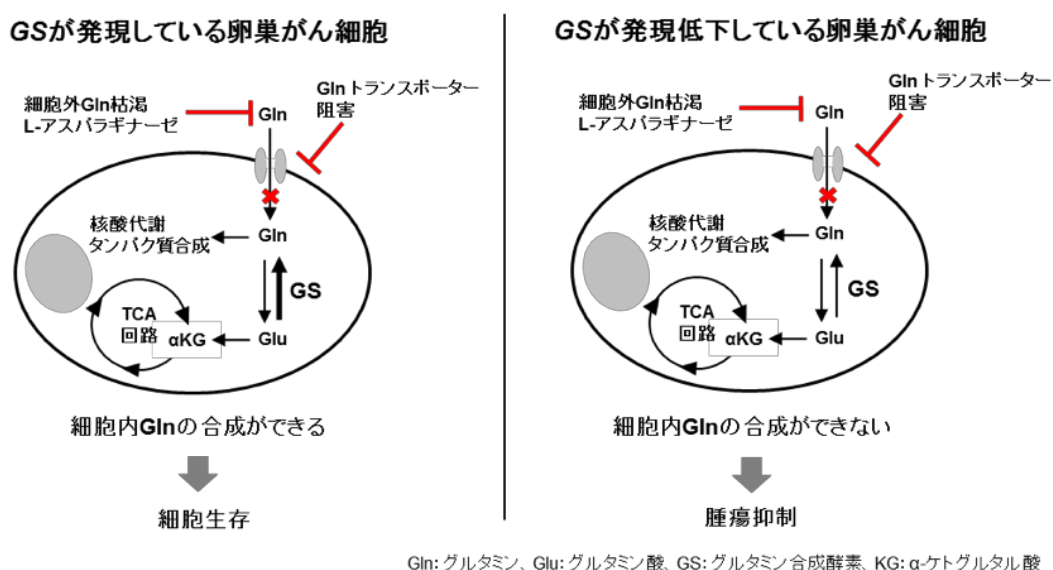


図. GS発現を基盤とした治療戦略

左: GSが発現している卵巣がん細胞では、細胞内グルタミンが合成できるため、細胞外グルタミンが枯渇しても細胞は生存可能である。

右: GSが発現低下している卵巣がん細胞では、細胞内グルタミンが合成できず、細胞外グルタミンが枯渇すると腫瘍は抑制される。

## 【研究成果の意義】

本研究において、卵巣がん細胞株において細胞生存に必須なアミノ酸は細胞により異なること、そして、細胞外グルタミンに要求性の高い卵巣がん細胞株では、グルタミン合成酵素(GS)の発現が低下していることを明らかにしました。GS の発現が低下しているがん細胞は、細胞外のグルタミンに依存して、腫瘍形成・悪性化していると考えられます。そして、そのような腫瘍に対しては、細胞外のグルタミンを枯渇させる治療戦略が有用になる可能性を見出しました。これらの研究成果は、グルタミン合成酵素の発現を指標として、細胞外グルタミンを枯渇させることによる卵巣がんの個別化治療法の開発につながることを期待されます。

## 【論文情報】

掲載誌: Carcinogenesis

論文タイトル: Ovarian cancer therapeutic potential of glutamine depletion based on *GS* expression

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学大学難治疾患研究所  
分子細胞遺伝分野 氏名 井上 純 (イノウエ ジュン)  
氏名 稲澤 譲治 (イナザワ ジョウジ)

TEL: 03-5803-5820 FAX: 03-5803- 0244

E-mail: jun.cgen@mri.tmd.ac.jp

johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係

〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45

TEL: 03-5803-5833 FAX: 03-5803-0272

E-mail: kouhou.adm@tmd.ac.jp