

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
TOKYO MEDICAL AND DENTAL UNIVERSITY

報道関係各位

2021 年 5 月 26 日

国立大学法人東京医科歯科大学

「食道扁平上皮癌の治療標的としての代謝関連分子PDHXの同定」 — PDH阻害剤を用いた新たな癌個別化治療法の開発への期待 —

【ポイント】

- PDHX は、ミトコンドリアでの PDH 複合体^{*1}の活性を介したエネルギー産生に関与しており、その発現は食道扁平上皮癌の細胞増殖に必要であることを同定しました。
- ヒト 11 番染色体 11p13 領域において、PDHX 遺伝子は癌幹細胞マーカー CD44 遺伝子^{*2}と隣接して座位しており、共遺伝子増幅^{*3}によって発現が亢進し、協調的に機能することで癌幹細胞の増殖に寄与することが分かりました。
- 食道扁平上皮癌の担癌マウスモデルにおいて、PDH 阻害剤 CPI-613^{*4}の投与により、腫瘍増殖が顕著に抑制されることを明らかにしました。
- 本成果は、食道扁平上皮癌に対する新たな癌個別化治療法の開発に繋がることが期待されます。

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准教授、岸川正大大学院生、稲澤譲治教授らの研究グループは、本学・頭頸部外科学分野 朝蔭孝宏教授との共同研究で、食道扁平上皮癌における新たな治療標的として、代謝関連分子 PDHX (pyruvate dehydrogenase [PDH] component X) を同定しました。さらに、PDHX は、CD44 と共遺伝子増幅により活性化し、協調的に機能することで癌幹細胞の増殖に寄与すること、そして、PDH 阻害剤 CPI-613 の投与は、食道扁平上皮癌に対する有効な治療戦略となることを示しました。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」、文部科学省科学研究費補助金(18K06954、18H02688)、東京医科歯科大学・難治疾患研究所・難治疾患共同研究拠点の支援のもと遂行され、国際科学雑誌 *Cancer Science* 誌に、2021 年 5 月 24 日にオンライン版で発表されました。

【研究の背景】

食道扁平上皮癌 (Esophageal squamous cell carcinoma; ESCC) は、日本を含むアジア諸国で罹患率が高い癌種であり、リンパ節に転移を起こしやすく、極めて予後不良な疾患です。これまでに、外科的切除、化学療法、放射線療法、およびそれらの治療法を組み合わせた集学的治療法の開発が発展してきましたが、依然として、進行癌の予後は不良であり、新しい治療戦略の開発が求められています。

一方で、細胞内では、グルコース代謝やミトコンドリア TCA 回路を含めた様々な代謝経路がネットワークを構築することにより、物質の合成や分解、およびエネルギー産生といった細胞内代謝が厳密に制御されています。しかし、癌細胞では、がん遺伝子や代謝関連遺伝子の遺伝子異常を介して、細胞増殖・生存に適した代謝経路ネットワークが再構築されていることが知られています。そして、そのような癌細胞特有の代謝経路は、治療標的として有効になると考えられており、実際に、様々な代謝標的治療薬が開発され、それらの実用化を目指した臨床試験が盛んに行われています。

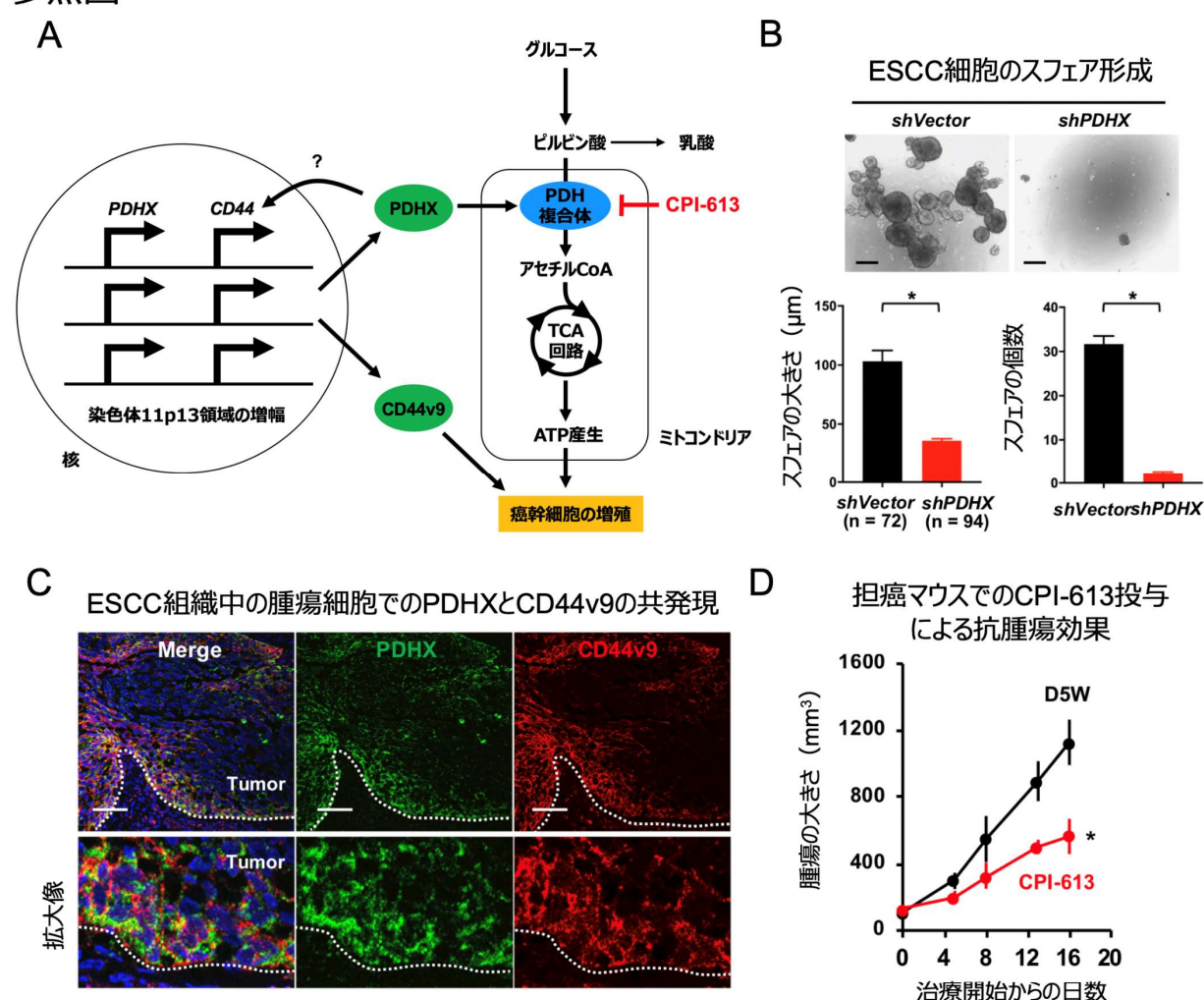
【研究成果の概要】

そこで、ESCC の治療標的となる代謝関連分子を特定することを目的として研究を行いました。初めに、10 種の代謝経路に関連する 224 遺伝子に対して、各遺伝子の発現を抑制する siRNA ライブラリーを作成しました。各 siRNA を ESCC 細胞株へ導入した結果、43 種の代謝関連遺伝子において、細胞増殖の抑制が認められました。それらの遺伝子群の中から、ESCC 症例の非癌部と比較して癌部において、高頻度に発現が亢進する遺伝子の一つとして、PDHX を同定しました。

PDHX は、ピルビン酸からアセチル CoA への変換を触媒する PDH 複合体の構成因子の1つとして知られています (参照図 A)。PDHX の発現は、PDH 活性および細胞内エネルギーとしての ATP 産生に寄与することで、癌幹細胞を含むスフェア形成および腫瘍増殖に必須であることが分かりました (参照図 B)。また、ESCC 組織切片を用いた免疫染色により、腫瘍組織内に存在する癌幹細胞マーカー CD44 陽性細胞において、PDHX 発現の活性化が認められました (参照図 C)。さらに、ヒト 11 番染色体 11p13 領域において、PDHX と CD44 は隣接して座位しており、共遺伝子増幅によって発現が亢進し、協調的に機能することで癌幹細胞の増殖に寄与することを見出しました。そして、PDHX を高発現する ESCC 細胞株を用いた担癌マウスモデルにおいて、PDH 阻害剤 CPI-613 の投与により、腫瘍増殖が顕著に抑制されることが明らかとなりました (参照図 D)。

【研究成果の意義】

参照図



図の説明

A. 本研究成果の概略図

B. ESCC組織切片を用いた蛍光免疫染色:

緑; PDHX、赤; CD44v9 (CD44バリエーションアイソフォーム)、青; DAPI (核染色) 白点線; 癌部と間質の境界を示す。

C. ESCC細胞株KYSE850細胞を用いたスフェア形成アッセイ:

shRNAの導入によるPDHXの発現抑制 (赤) は、スフェア形成を顕著に抑制した。* $P < 0.0001$

D. 担癌マウスモデルを用いたCPI-613の投与による抗腫瘍効果の検討:

CPI-613 (25 mg/kg) またはコントロールD5W (5% dextrose in water) は、週2回マウス腹腔内に投与された。* $P < 0.001$

本研究により、PDHX の発現は、PDH 活性および細胞内エネルギー産生を介して、癌幹細胞の増殖および腫瘍増殖に寄与しており、ESCC の新たな治療標的となることが明らかとなりました。現在、様々な癌種を対象として、PDH 阻害剤 CPI-613 の臨床試験が行われており、その実用化が期待されています。しかしながら、CPI-613 に対する有効患者を層別化するコンパニオン診断法は確立されていません。従って、本研究成果は、腫瘍検体での PDHX の高発現または遺伝子増幅の検出による CPI-613 適応患者層別化のコンパニオン診断法の開発において、有用な分子基盤となることが期待されます。

【論文情報】

掲載誌: Cancer Science

論文タイトル: Identification of *PDHX* as a metabolic target for esophageal squamous cell carcinoma

【用語解説】

※1; PDH 複合体

Pyruvate dehydrogenase (PDH):ピルビン酸脱水素酵素は、複数の酵素群からなる複合体を形成することで、ピルビン酸からアセチル CoA への変換を触媒する活性を持つ。

※2; CD44

細胞表面に発現する幹細胞マーカーであり、細胞内の活性酸素の排除を介して、癌幹細胞の増殖に寄与する。バリアントアイソフォームの1つである CD44v9 の発現は、ESCC の悪性化や予後に関与することが知られている。

※3; 遺伝子増幅

染色体上の遺伝子を含む DNA 領域が本来のコピー数(2コピー)以上に過度に増加すること。多くの場合、コピー数の増加に伴って、遺伝子発現量が増加する。

※4; CPI-613

CPI-613 は、PDH 活性の抑制反応に寄与する補助因子(リボ酸)の類似体である。ミトコンドリアでの TCA 回路を抑制することにより、強力な抗腫瘍効果を発揮することが知られている。

【研究者プロフィール】

井上 純 (イノウエ ジュン) Jun Inoue
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 准教授
・研究領域
腫瘍生物学



岸川 正大 (キシカワ マサヒロ) Masahiro Kishikawa
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野・頭頸部外科学分野 大学院生
・研究領域
腫瘍生物学、頭頸部外科学



稲澤 譲治（イナザワ ジョウジ） Johji Inazawa
東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 教授
・研究領域
腫瘍生物学、人類遺伝学、腫瘍診断学



【問い合わせ先】

<研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所
分子細胞遺伝分野 氏名 稲澤 譲治（イナザワ ジョウジ）
氏名 井上 純（イノウエ ジュン）
TEL:03-5803-5820 FAX:03-5803-0244
E-mail:johinaz.cgen@mri.tmd.ac.jp, jun.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