

がん細胞のエネルギー代謝に欠かせない「PKM2」を上昇させる「PTBP1」を特定



がん細胞のエネルギー代謝そのものを
破綻させる新しい創薬となる

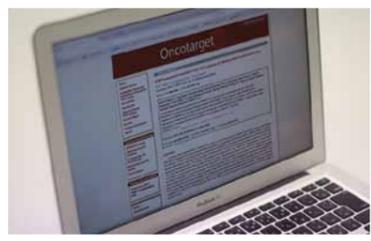


がん細胞特有のエネルギー代謝に着目。
これを司る遺伝子を特定しました。

私の研究テーマは、「がん」の病態を明らかにして標的にすべきところを決め、創薬に貢献することです。現在、臨床では主に分子を標的にした抗がん剤が使われていますが、私たちが研究しているのは、分子ではなく、がん発症に繋がる遺伝子を攻撃するもの。タンパク質を合成する「メッセンジャーRNA」の中からがんの発症や病態に関与するものを、マイクロRNAという短い核酸を用いてつぶす「核酸医薬」と呼ばれるものです。今回の研究で、私はがん細胞特有のエネルギー代謝に着目し、これを制御する遺伝子を特定しました。そもそも、細胞がエネルギーを得る方法には、「糖系」と「クエン酸回路」による電子伝達系」という2つの仕組みが存在します。正常な細胞では、酸素を使うことで効率的かつ多くのエネルギーが得られる後者を使いますが、がん細胞では、効率は悪いものの、より早くエネルギーを得られ、さらに増殖に必要な核酸の材料が生じる「糖系」に偏ったエネルギー代謝をしています。こ

がん細胞のエネルギーを制御し、増殖を抑える方法を明らかに！

がん細胞の増殖に必要なエネルギーを阻害するメカニズムを解明しました。従来のがん治療薬は、細胞を増殖させる分子の働きを抑える仕組みですが、今回の研究では、がん細胞の生存の仕組みそのものに着目し、増殖を抑制する方法を明らかにしたのです。がんの種類を問わず効果を発揮し、薬剤耐性を誘導しない薬の開発に繋がればと期待しています。



研究成果が平成28年3月9日、がん研究において世界的に権威のある科学誌「Oncotarget」にて学術雑誌論文として公開された

の現象は「ワーバーク効果」と呼ばれるもので、がん細胞では「PKM2」というタンパク質がたくさん発現することで、糖系を維持・活性化していることが分かっています。今回、私たちはこのPKM2の発現を上昇させているタンパク質「PTBP1」を特定することに成功しました。これにより、がん細胞のエネルギー代謝のメカニズムが明らかにになりました。さらに、PTBP1がコードされたメッセンジャーRNAを、特定のマイクロRNAを用いて選択的に分解すれば、がん細胞の増殖を顕著に抑えられることも突き止めました。これが核酸医薬として実現すれば、分子を標的とした薬と違い、薬剤への耐性が出ないため、今後の創薬の主流になるだろうと考えています。

がん細胞の研究を通じて
生命のメカニズム解明に迫りたい。

がん細胞のワーバーク効果は、がんの増殖や生存、エネルギー獲得の根幹に関わるものです。そのため、ワーバーク効果を破綻させる今回の発見は、あらゆるがんにおいて効果が期待できる上、薬剤の耐性も出現しにくいことから、創薬に向けて大きな可能性を秘めています。すでにPTBP1がコードされたメッセンジャーRNAを分解できる低分子のRNAを作製済みで、今後は臨床応用に向けて研究を加速させていく予定です。ただ、血液中にはRNAを溶かしてしまいうタンパク質が存在し、直接投与してもすぐに分解されてしまうのが課題です。そのため、がんの病巣に薬を届ける搬送システムの確立も目指していきたいと考えています。私が研究する上で大切にしているのは、サイエンスへの興味を持ち続け、常に頭の中で疑問を持ち続けることです。これからも科学への情熱を絶やさず、究極の生命力を持ったがん細胞を通じて、「生」のメカニズムを研究し続けたいと思います。



岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科
創薬科学専攻
赤尾 幸博 教授

※1. そもそも「RNA」って？
核酸の一種であるリボ核酸(Ribo Nucleic Acid)の略で、動物の細胞の核内や細胞質の内部、ウイルスなどに存在します。「メッセンジャーRNA」とは、DNAからコピーした遺伝情報を基にタンパク質を合成するRNAのこと。「マイクロRNA」とは、遺伝子の発現を抑制する効果を持つ小さなRNAで、近年の研究により、がんの発症と深い関わりがあることが明らかになってきています。

※2. がん細胞が「糖系」なのは？
がん細胞の多くが糖系に偏ったエネルギー代謝を行っています。その理由はいまだはっきりと解明されていないものの、①クエン酸回路と比べて反応の段階が少なく、エネルギーを早く作れる、②酸素を必要としないため、がん細胞にダメージを与える活性酸素が出ない、③糖系の中間代謝産物が、がん細胞の分裂に必要な核酸の材料になっている、などが考えられています。

※3. 「ワーバーク効果」とは？
ドイツ人生理学者のオットー・ワーバークによって報告された、がん細胞の増殖、生存、エネルギーの獲得に有利に働く仕組みのこと。酸素がたくさんある場合、通常の細胞では、「クエン酸回路」という効率的なエネルギー代謝を行います。酸素が十分にある状態でも、がん細胞では効率が悪い「糖系」に偏ったエネルギー代謝が行われていることを明らかにしました。