

2018年10月12日

報道関係者各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所  
公益財団法人庄内地域産業振興センター

## アスベストによる悪性腫瘍の代謝の仕組み解明へ ～メタボローム解析で治療法開発に貢献～

慶應義塾大学先端生命科学研究所（山形県鶴岡市、富田勝所長）と国立がん研究センター（東京都中央区、中益斉理事長）および、庄内地域産業振興センター（山形県鶴岡市、小林貢理事長）との共同研究において、慶應義塾大学の大学院生（政策・メディア研究科博士課程）であり、庄内地域産業振興センター職員でもある佐藤雄三君が、国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点の牧野嶋秀樹チームリーダーらと共同で、複数の悪性胸膜中皮腫細胞株における代謝拮抗薬の感受性の違いを発見しました。また、その薬剤および代謝産物処理による代謝産物の変化を明らかにし、タンパク質や遺伝子発現だけでなく代謝産物の変化を捉える重要性を示しました。今回の発表は、3機関における共同研究での初めての論文となり、悪性胸膜中皮腫における治療に有用な代謝バイオマーカー（注1）の探索や薬剤耐性機構の解明に繋がっていくことが期待されます。この研究内容は、2018年10月12日午前6時（日本時間10月12日午後1時）、スイス薬学専門誌「Frontiers in Pharmacology」のオンライン版にて発表されました。

悪性胸膜中皮腫とは、公害の一因となっているアスベスト（石綿）が主な原因となって発症する中皮腫の一種で、アスベストへの暴露から約40年の潜伏期間を経て、肺を覆う胸膜で発症する悪性腫瘍です。現在、有効な治療方法がなく、新たな治療方法の開発が望まれる疾患です。また、日本国内ではアスベストの悪性胸膜中皮腫による死亡者数が増加傾向にあり、石綿の完全製造禁止が2012年であることから、今後同様の水準で推移することが予想されます。

最近では、2018年8月に新たな治療薬として免疫治療薬「オプジーボ（一般名：ニボルマブ）」が認可され、治療成績の改善に期待されています。

本研究グループでは、以前に肺がんの非腫瘍部と腫瘍部を比較したメタボローム解析で腫瘍部において核酸（注2）の合成に関連する代謝産物が有意に高いことを明らかにしています。今回はこれに加え、悪性胸膜中皮腫の代表的な治療薬である代謝拮抗薬「ペメトレキセド（商品名：アリムタ）」がDNAやRNAの合成に関わる核酸の代謝の一部を阻害して結果的に腫瘍の成長を抑制することに着目し、この薬剤による代謝応答を調べることで、悪性胸膜中皮腫における核酸関連代謝産物の変化を捉え、代謝バイオマーカー探索・薬剤耐性機構解明を目指して研究に取り組みました。

今回の発表では、複数の悪性胸膜中皮腫細胞株による代謝拮抗薬に対する感受性の違いから感受性株と耐性株を見出し、感受性株・耐性株いずれにおいても薬剤処理した際に代謝拮抗薬の阻害対象酵素の下流代謝産物を加えることにより薬効が消失されることを明らかにしました。さらに、薬剤処理や薬剤と一緒に代謝産物を加えた場合の悪性胸膜中皮腫細胞株をメタボローム解析したところ、感受性株において核酸の合成に関連する一部の代謝産物が増減することが分かりました。それに比べ、耐性株では大きな変化が見られませんでした。つまり、変化した代謝産物が悪性胸膜中皮腫において薬剤の効力を予測するために重要であることを示し、悪性胸膜中皮腫において核酸の合成に関わる一部の代謝産物が代謝バイオマーカーとなる可能性があることを意味します。

この結果は、今後の研究を基礎として悪性胸膜中皮腫における薬剤耐性機構の解明や新規治療法の開発に繋がることが期待されます。

論文発表に際し富田所長は、「昨年設立された国立がん研究センター鶴岡拠点と慶應先端研の連携によって、大きな研究成果を国際論文として初めて発表することができました。これからも世界最高峰のがん研究を共同で推し進めてまいります。」と説明しています。筆頭著者の佐藤君は、「鶴岡で研究に打ち込むことができ論文をまとめることができた。これを土台に研究を進めていきたい。」とコメントしています。

#### 用語解説

(注1) 代謝バイオマーカー：生体内において、正常な場合と比較し、病気等で特異的に変化する代謝物質のこと。唾液によるがんの診断など、疾患の早期発見に活用されている。

(注2) 核酸：情報の保存と伝達を担うRNAとDNAといった生体内物質の総称。本研究グループでは、がんの発症に伴い、核酸に関連する生体内物質のバランスが変化し、がん進展の要因になっているのではないかと考えている。

原著論文: Yuzo Sato, Shiori Matsuda, Ami Maruyama, Joji Nakayama, Tomoyuki Miyashita, Hibiki Udagawa, Shigeki Umemura, Kazuyoshi Yanagihara, Atsushi Ochiai, Masaru Tomita, Tomoyoshi Soga, Katsuya Tsuchihara and Hideki Makinoshima , “Metabolic characterization of antifolate responsiveness and nonresponsiveness in malignant pleural mesothelioma cells”, *Frontiers in Pharmacology*, Oct 12 2018. 9:1129. doi: 10.3389/fphar.2018.01129  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.01129/abstract>

※本リリースは山形県政記者クラブ、鶴岡市記者会に送信させていただいております。

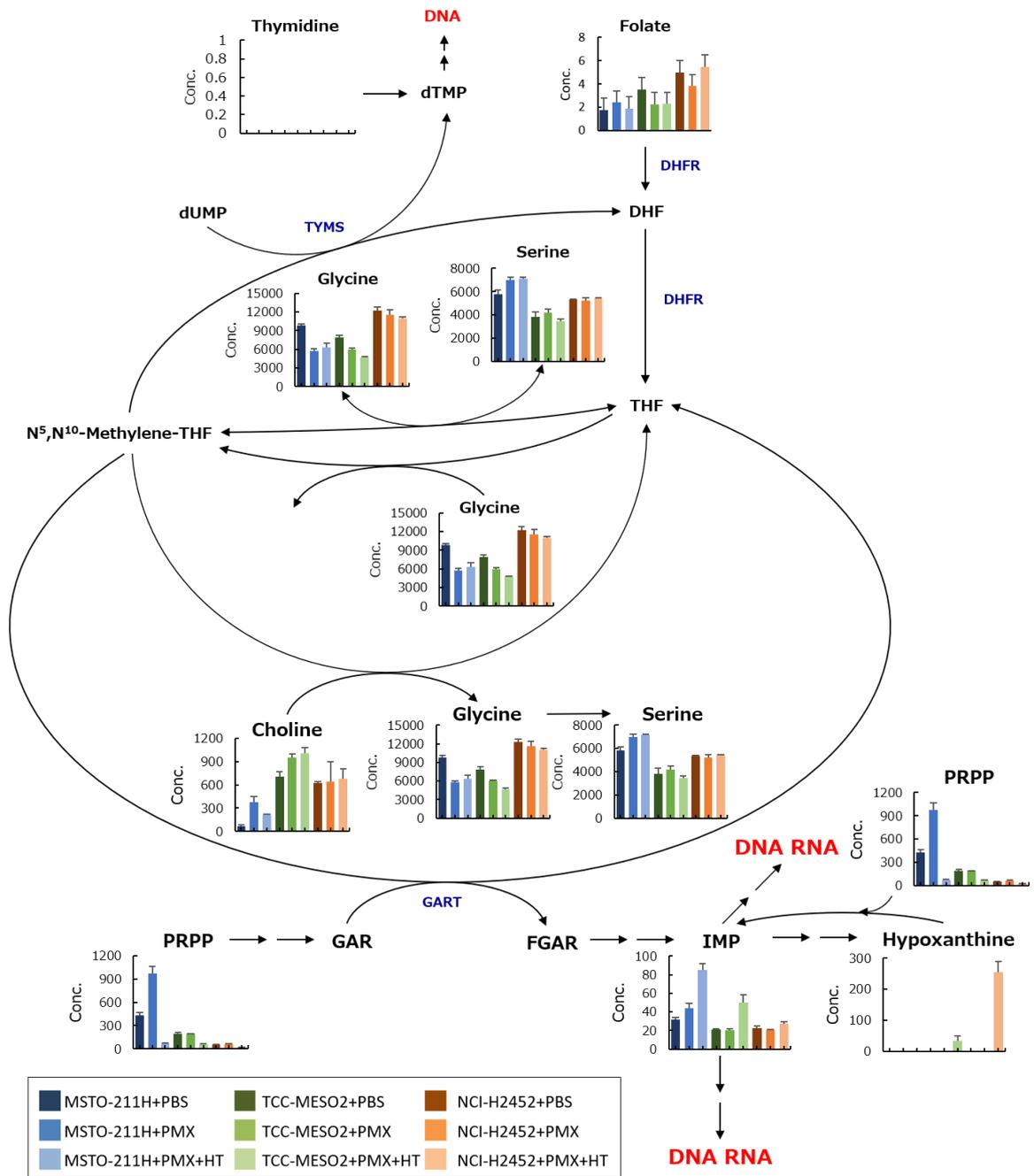
---

#### 本発表資料のお問い合わせ先

慶應義塾大学先端生命科学研究所 渉外担当 塩澤、佐藤（涼）  
TEL 0235-29-0802 FAX 0235-29-0809 Email [office@ttck.keio.ac.jp](mailto:office@ttck.keio.ac.jp)  
<http://www.iab.keio.ac.jp/>

公益財団法人庄内地域産業振興センター  
国立がん研究センター・鶴岡連携研究拠点 がんメタボロミクス研究室  
研究補助員 佐藤 雄三  
TEL 0235-64-0980(事務室) FAX 0235-64-0981 E-mail [y-sato@ncc-tmc.jp](mailto:y-sato@ncc-tmc.jp)  
<https://www.tml.ncc.go.jp/>

<薬剤投与による代謝の変化>



今回の研究で使用した葉酸代謝拮抗薬ペメトレキセド (PMX : Pemetrexed) は上図の青文字の酵素をターゲットとして阻害し、経路の最終産物である DNA や RNA の合成を妨げ、腫瘍の成長を抑制する薬効を示します。感受性株である MSTO-211H では、PMX によりグリシン (Glycine) が減少し、セリン (Serine) やコリン (Choline) が蓄積されていることが分かりました。また、阻害対象の下流の代謝産物であるヒポキサンチン (Hypoxanthine) やチミジン (Thymidine) の混合液 (HT) を加えることにより、ホスホリボシルニリン酸 (PRPP) が消費され、DNA と RNA の中間代謝産物であるイノシンーリン酸 (IMP) が合成されることが確認され、これにより HT によって PMX の薬効である DNA と RNA の合成阻害を妨げられたことが示唆されました。