



2013年4月3日

報道関係各位

慶應義塾大学先端生命科学研究所

## 遺伝性平滑筋腫症 - 腎細胞がん症候群のがん化の仕組みを解明

### ～ 慶大先端生命研、オックスフォード大との共同研究の成果～

山形県鶴岡市にある慶應義塾大学先端生命科学研究所(以下慶大先端生命研、富田勝所長)の曾我朋義教授らのグループは、オックスフォード大 Pollard 博士らとの共同研究でプロテオーム、メタボローム、バイオテクノロジーなどの最先端技術を用いて、HLRCC(遺伝性平滑筋腫症 - 腎細胞がん症候群)の新たながん化の機序の可能性を解明しました。

この研究は、文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究システムがん課題番号 22134007 および山形県と鶴岡市の支援などによって行ったもので、研究成果は、国際科学会誌 Cell Reports 電子版に掲載されました。

[http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247\(13\)00072-7](http://www.cell.com/cell-reports/fulltext/S2211-1247(13)00072-7)

HLRCC は、がん抑制遺伝子であるフマル酸ヒドラターゼ(FH)をコードする FH 遺伝子の変異が原因となって発症する常染色体優性遺伝性疾患であり、女性では若年で子宮平滑筋腫症を発症します。また早期発症型の腎のう胞や 2 型の腎乳頭がんなどの多様な腎腫瘍を発症することが知られています。しかし、がん化の詳しい機序は不明でした。

慶大先端生命研とオックスフォード大の研究チームはメタボロームとプロテオーム解析による FH 変異マウスの実験で、FH の変異によって代謝されずに蓄積したフマル酸が異常に増加し、全部で 94 種類のタンパク質のシステイン残基にフマル酸が非酵素的反応で結合していることを見出しました。また、フマル酸が結合したこれらのタンパク質は機能が阻害されている可能性が高いことを示し、実際に、生物のエネルギー生産を担っているクエン酸回路で重要な働きをしているアコニターゼ 2(ACO2)と呼ばれる酵素がフマル酸の結合によって働きが阻害されており、クエン酸回路が機能不全に陥っていることがわかりました。

さらに、FH 遺伝子を欠失させたマウス肺性線維芽細胞や HLRCC の腎がん患者の腎臓組織でも解析を行ったところ、マウスと同様にこれらの試料でもフマル酸の蓄積および ACO2 にフマル酸が結合していることが判明しました。研究グループは、FH 遺伝子の欠失によるフマル酸の著しい蓄積が、タンパク質の翻訳語修飾や重要な代謝を阻害することによって早期発症型腎のう胞形成やがん化に関与している可能性があるかと結論づけました。

・曾我朋義教授のコメント「オックスフォード大との共同研究で、がんの代謝を解明しようとしています。私たちが開発したメタボローム解析法によって、HLRCC という遺伝性疾患によるがん化の新しいメカニズムを発見することができ大変うれしい。」

・富田勝所長のコメント「これからも山形県鶴岡市で開発した最先端科学技術を用い、世界中の研究グループと協力して、人類の健康に貢献していきたい。」

## 参考資料

### 語句の説明

**メタボローム**：細胞が活動するために必要なアミノ酸、糖など細胞内で生成される全低分子代謝物質の総称。ヒトの代謝物は、数千種類と言われている。慶大先端生命研では、世界に先駆けてキャピラリー電気泳動-質量分析計（CE-MS）法によるメタボローム測定法を開発し、数千種類の代謝物の一斉分析を可能にした。

**プロテオーム**：細胞内で合成されている全てのタンパク質の総称。タンパク質は、20種類のアミノ酸が多数結合した高分子化合物であり、生体構造の形成、免疫、代謝、輸送、運動、栄養の貯蔵など生体における多種多様な機能を担う物質である。ヒトのタンパク質は、100万種類とも言われている。

**がんの代謝**：がんは正常組織に比べて、特殊な代謝を使って増殖に必要なエネルギーや構成成分を合成していることがわかってきた。近年、このがん組織特異的な代謝を標的とした抗がん剤を開発しようとする動きが広がっており、がんの代謝の解明が世界的に行われている。

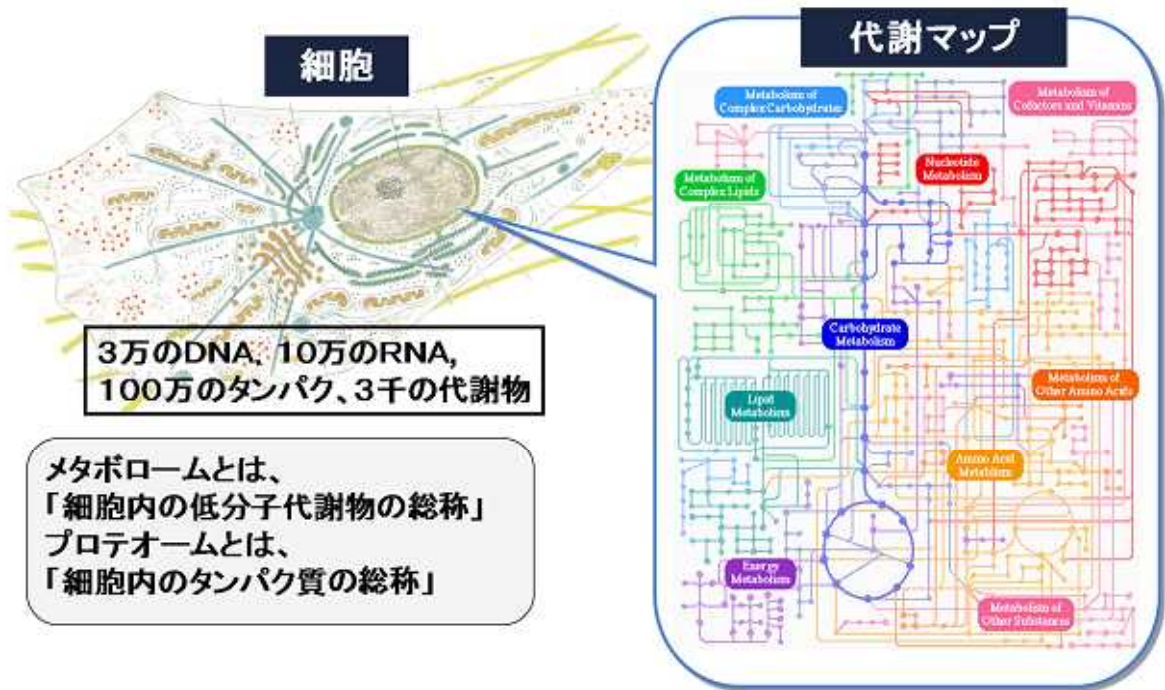


図1 メタボローム、プロテオームとは

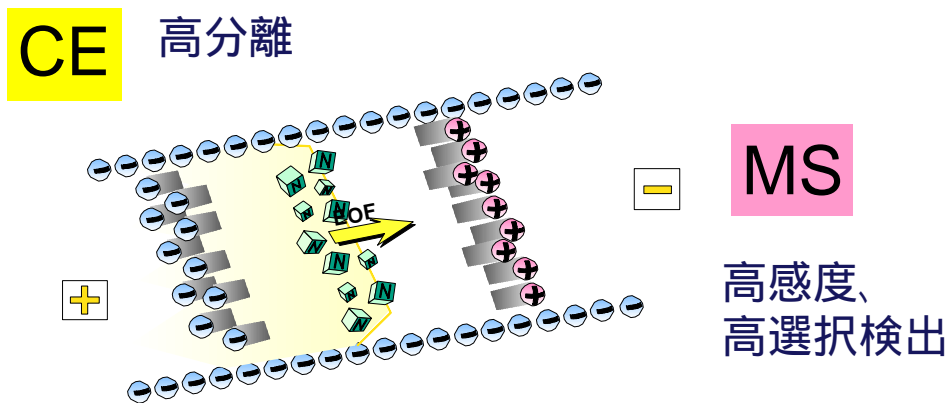


図2 キャピラリー電気泳動-質量分析計 (CE-MS) 法

代謝物がイオン性であることを利用して測定する方法、細長い中空の毛細管 (キャピラリー) に代謝物を注入後、両端に数万ボルトの電圧を印加すると、陽イオン性代謝物はすべて陰極に、陰イオン性代謝物はすべて陽極に移動する。それぞれの極に質量分析計を接続することによって、陽、陰すべての代謝物を測定。この方法で数千種類の代謝物の測定が可能になった。

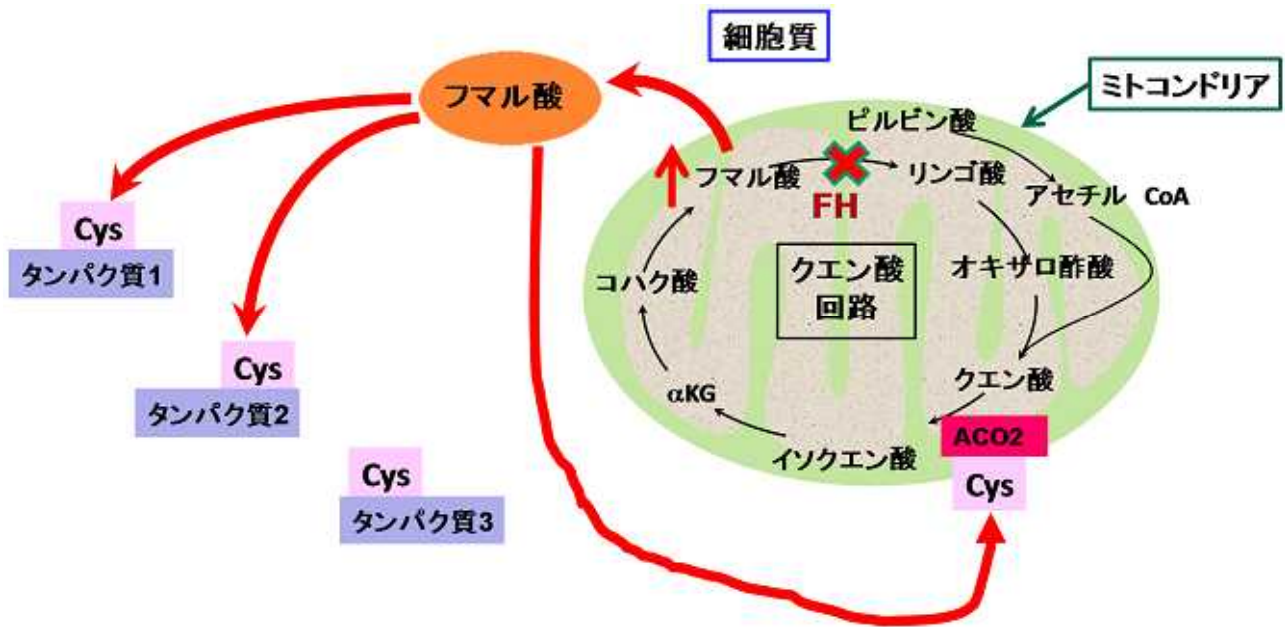


図3 FHの変異で蓄積したフマル酸によるタンパク質への付加

ミトコンドリアにあるフマル酸ヒドラターゼ (FH) に変異があると、フマル酸をリンゴ酸に変換することができず、フマル酸が蓄積して増加する。増加したフマル酸は細胞質に移動し、様々なタンパク質のシステイン (Cys) 残基に結合するため、各タンパク質の機能を阻害する。また、ミトコンドリアでクエン酸をイソクエン酸に変換するアコニターゼ 2 (ACO2) にも付加して、この酵素の働きを阻害する。

\* 文部科学記者会、科学記者会、各紙科学部、山形県内支局等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 塩澤

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/>