

2019
JUL
特別号

NewsLetter

自治医科大学 地域医療オープン・ラボ

神経膠腫の網羅的メタボローム解析から 脂肪酸代謝の役割を解明

脳神経外科学講座、機能生化学部門、遺伝子治療研究部、情報センターの研究グループは、グリオーマ（神経膠腫）の臨床検体を用いた網羅的メタボローム解析から脂肪酸代謝の役割を明らかにし、その研究成果が7月5日付の*Scientific Reports*（オンライン版）に掲載されました。

宮田氏（脳神経外科学）、富永准教授および遠藤教授（機能生化学）に研究の意義と経緯を伺いました。
文献

Miyata S, Tominaga K, Sakashita E, Urabe M, Ohnuki Y, Gomi A, Yamaguchi T, Mieno M, Mizukami H, Kume A, Ozawa K, Watanabe E, Kawai K and Endo H. Comprehensive metabolomic analysis of *IDH1*^{R132H} clinical glioma samples reveals suppression of β -oxidation due to carnitine deficiency. *Scientific Reports*, (2019) 9: 9787, <https://doi.org/10.1038/s41598-019-46217-5>

Q1. グリオーマ（神経膠腫）とは？

グリオーマ（神経膠腫）は原発性脳腫瘍の約30%を占める比較的頻度の高い腫瘍です。症状の出現時にはある程度の大きさに成長しており、悪性神経膠腫は治療に抵抗性で予後不良（平均余命約21ヶ月）です。近年、グリオーマにイソクエン酸脱水素酵素（*IDH1*および*IDH2*）の変異（*IDH1*^{R132H}等）を有する一群が示され、*IDH*変異が腫瘍の発生に関わることが報告されました。*IDH*変異を有する群は比較的予後良好であることから、予後良好なマーカーとして取り扱われています。

Q2. イソクエン酸脱水素酵素（*IDH*）変異とは？

イソクエン酸脱水素酵素（*IDH*）はイソクエン酸を2-オキソグルタル酸（2OG; α -ケトグルタル酸, α KG）に変換する酵素ですが、変異*IDH*は2OGを腫瘍代謝物である2-ヒドロキシグルタル酸（2HG）に変換する機能を獲得します。2HGは2OG依存的ジオキシゲナーゼを阻害することにより、*PHD1*の阻害を介して*HIF-1*を活性化します。*HIF-1*の活性化はTCA回路を抑制し解糖系を活性化させることにより、がん細胞に特有なWarburg効果を発揮させます。さらに2HGはDNA脱メチル化酵素を阻害することにより、DNA hypermethylationを惹起し、癌化を促進させることが知られています。

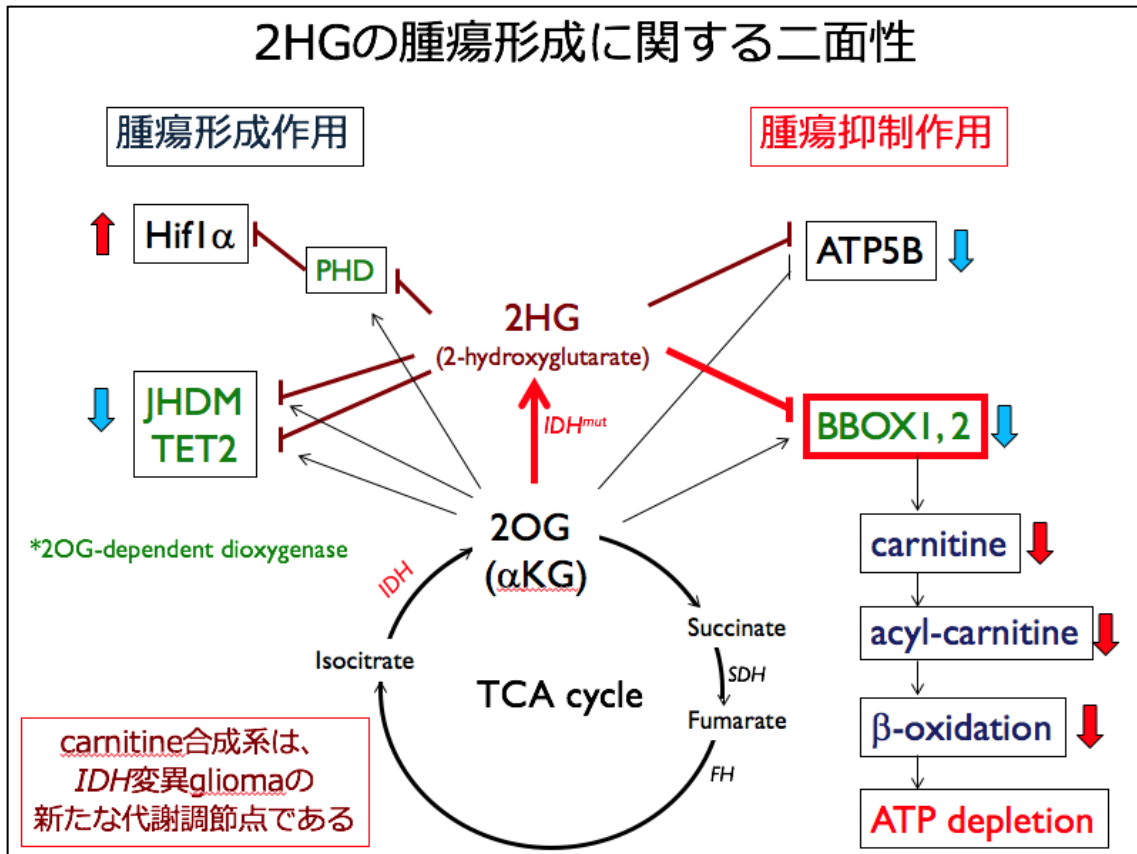
*IDH*変異を有するがんはグリオーマ以外に急性骨髄性白血病（AML）や軟骨肉腫があります。最近のretrospective studyでは*IDH*変異はAMLの生存率に影響しないとされており、なぜグリオーマでは予後良好なマーカーとなりうるのか不明でした。

Q3. 今回の研究成果は何ですか？

グリオーマ臨床検体を用いた網羅的メタボローム解析は本研究が初めての報告です。予後良好な検体（*IDH1*変異あり）と予後不良な検体（*IDH1*変異なし）の2群の代謝プロファイル解析から新規治療標的を同定しました。これまでの細胞を用いた既知の報告と同様、変異型*IDH1*を有するグリオーマでは腫瘍代謝物である2HG産生の増加、および2OG、アミノ酸、ATPを含むプリンヌクレオチドの減少が顕著に認められましたが、同時に行った細胞の実験と比べて大きく異なる点は、カルニチンとアシルカルニチンが著しく減少していたことです。即ち、変異型*IDH1*を持つグリオーマでは腫瘍代謝物である2HGが産生されることにより、カルニチン合成系の2OG依存的酵素である*BBOX1*, 2が阻害され、脂肪酸代謝の阻害によりATPの枯渇が生じ、その結果、腫瘍の増生が抑制されるという機序を見出しました（下図参照）。

Q4. 今回の成果の意義と今後期待されることは？

近年、質の高い臨床情報が付随した臨床検体を用いた創薬研究の推進が求められています。臨床検体のオミックス解析結果を活用した創薬標的の探索、効果予測因子の探索、医薬品候補化合物の評価、さらには将来的なエンドポイントやサロゲートエンドポイントの確立等を視野に入れた創薬研究の実施が必要とされています。今回の研究で神経膠腫の臨床検体の解析から得られた、*IDH*変異を有する神経膠腫においてカルニチン合成系を抑制する病態の解明は、常に血清からカルニチンが供給される細胞培養系を用いては同定不可能なものです。このカルニチン合成系の酵素の阻害剤は、*IDH*変異のない予後不良な悪性神経膠腫に対する新規治療薬となりうることから、これを治療標的とした今後の創薬開発が期待されます。



【発行】 自治医科大学大学院医学研究科広報委員会
自治医科大学地域医療オープン・ラボ