



# マルチオミクスによる 大腸がんの代謝解析 100 年来のがん代謝の謎を解明

曾我朋義 Tomoyoshi SOGA

がんは解糖系を亢進してエネルギー分子である ATP を産生する。なぜがんが効率の悪い解糖系を利用して ATP を産生するのか長年の謎であった。本稿では、大腸がん患者から採取された手術検体のマルチオミクス解析によって、がん原遺伝子タンパク質である MYC ががん代謝を制御していることを見いだしたので紹介する。

### 背景

生物が代謝で最も多く産生するのはエネルギー分子の ATP であり、ヒトなどの哺乳動物は酸化的リン酸化反応を用いてグルコース 1 分子につき 36 分子の ATP を生産する。ところが 1924 年に Warburg ががんは酸素が十分に存在しても解糖系を亢進して ATP を産生することを発見し<sup>1)</sup>、ノーベル生理学・医学賞に輝いた。この現象は発見者にちなんでワールブルグ効果といわれており、がん細胞がなぜ効率の悪い解糖系（グルコース 1 分子につき 2 分子の ATP）を利用するか長年の謎であった。近年の研究によって、解糖系のみならず、がん特異的な代謝がいくつか見つかっており、がん特異的な代謝を標的とした抗がん剤の開発が精力的に行われている。

しかし、どのような分子機序でがんが代謝を切り換えるかについては不明のままであった。筆者らは、大腸がん患者から採取された正常組織と腫瘍組織のマルチオミクス解析を行い、大腸がんが代謝を切り換える分子機序の解明に取りかかった。

そが・ともよし  
慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授  
〔経歴〕1984 年慶應義塾大学工学部卒業、博士（工学）。横河電機（株）などを経て 2001 年慶應義塾大学環境情報学部および同先端生命科学研究所助教授。06 年より同教授。08 年より同医学部教授（兼任）。22 年より同政策・メディア研究科教授。03 年 HMT 創業。〔専門〕分析化学、メタボロミクス、がん代謝。〔趣味〕釣り。  
E-mail: soga@sfc.keio.ac.jp



### 大腸がんの代謝は良性腫瘍の段階で変化する

大腸がん組織で代謝の変化が起きているか確認するため、香川大学病院消化器外科の鈴木康之教授から提供いただいた 275 名の大腸がん患者の正常組織と腫瘍組織のペアを用いて、メタボローム（全代謝産物）解析<sup>2,3)</sup>（図 1A）、DNA マイクロアレイによる遺伝子発現解析（図 1B）を実施した。その結果、代謝産物の濃度や代謝関連遺伝子の発現は、良性腫瘍ですでに変化しており、ステージによらず一定であることが判明した（図 1<sup>4)</sup>。

大腸がんは、APC、KRAS、TP53 などの遺伝子に変異が蓄積することにより発症することが知られている。そこで、がん組織のゲノムをシーケンスすることにより、がん遺伝子、がん抑制遺伝子のホットスポットの変異を解析し、メタボロームの測定結果を用いて主成分分析を行った（図 1C）。主成分分析では、APC、KRAS、TP53 など大腸がんで見られた遺伝子の変異ありと変異なしの組織を区別することはできず、遺伝子の変異では代謝は変化しないことが判明した<sup>4)</sup>。

### MYC が大腸がんの代謝を制御する

がんが代謝の変化を惹起する分子機序を明らかにするため、組織を透過型電子顕微鏡で撮影した<sup>4)</sup>。その結果、大腸がん組織では、良性腫瘍の段階からミトコンドリアの膨潤化、クリステ、マトリックスの消失などの異常が起きていた。そこで、ミトコンドリアの生合成に関与する転写活性化因子（PGC-1 $\alpha$ ）、ミトコンドリアのメンテナンスに重要な働きを示す遺伝子（PINK1）、

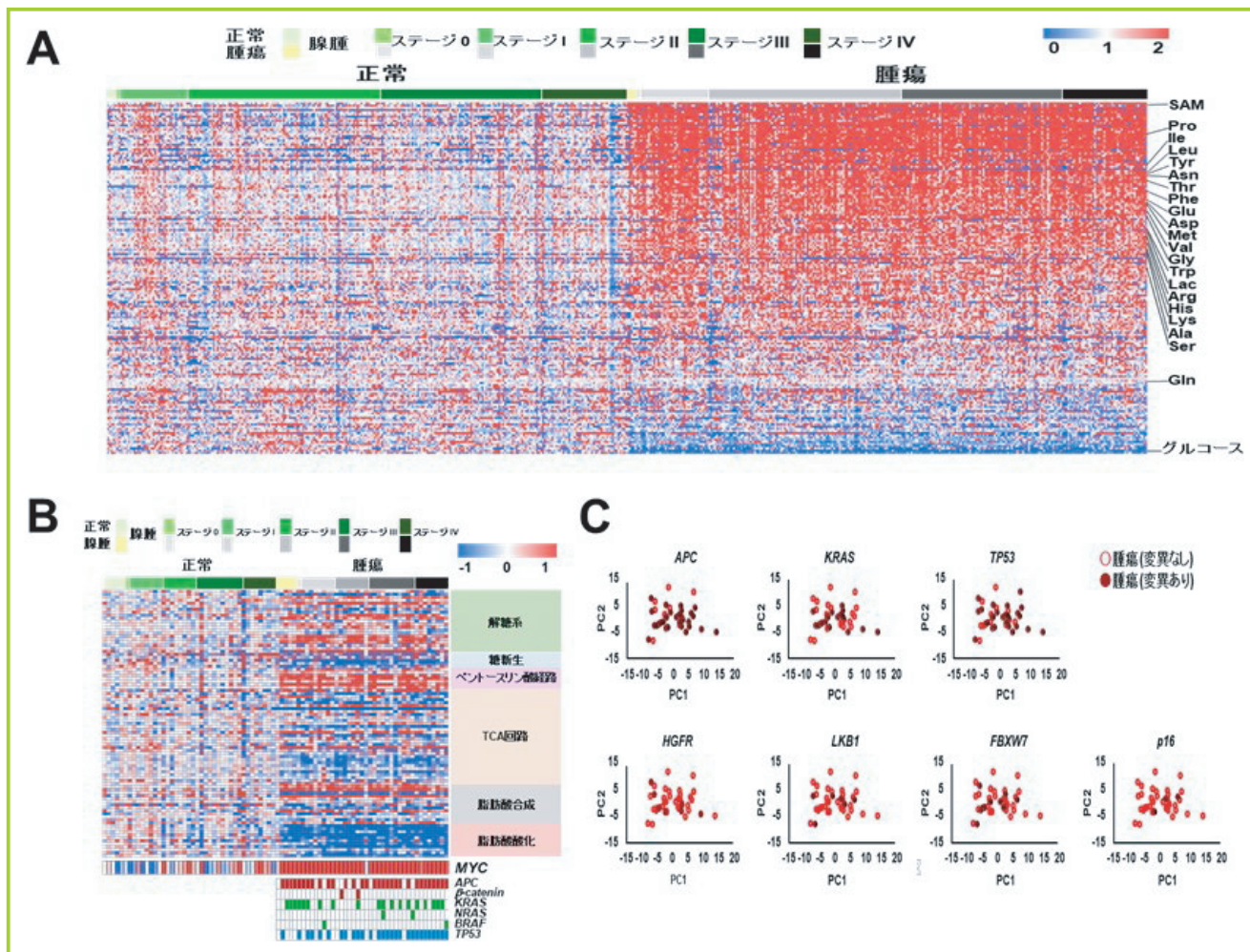


図1 大腸がん組織の代謝変化。  
 (A) メタボローム解析結果, (B) 遺伝子発現解析結果, (C) メタボロームデータに基づく遺伝子変異なしと変異あり組織の主成分分析結果。

オートファジーのマスターレギュレーター転写因子 (TFEB) の遺伝子発現を調べたところ、がん組織でこれらの遺伝子の発現は有意に低下していた。この結果から推測すると、大腸がんでは、ミトコンドリアの生合成やオートファジーが抑制されており、その結果、異常なミトコンドリアが蓄積しているのであろう。

次に、大腸正常およびがん組織で PGC-1 $\alpha$  と PINK1 に相関して発現が変動する代謝関連遺伝子を探索したところ、がん遺伝子 MYC の発現が PGC-1 $\alpha$  および PINK1 の発現と非常に高い相関を示した<sup>4)</sup>。そこで、MYC 遺伝子の発現に着目したところ、正常組織に対してがん組織では、MYC が7倍以上発現していた。続いて、大腸正常組織と腫瘍組織において、MYC の発現と相関のある代謝関連遺伝子を探索したところ、数百種類の遺伝子が MYC の発現と非常に高い相関を示し<sup>4)</sup>、MYC が数多くの代謝関連遺伝子を制御している可能性が示唆された。

MYC が相関の高い代謝関連遺伝子群を制御してい

るか検証するため、大腸がん細胞株 HCT116 において MYC をノックダウンして代謝関連遺伝子の遺伝子発現解析を行った<sup>4)</sup>。MYC をノックダウンすると、大腸腫瘍組織で変動していた多くの代謝関連遺伝子の発現がリセットされた。詳細な実験を行うことによって、筆者らは MYC が 39 種類のトランスポーター、ほとんどのプリンおよびピリミジン生合成経路の代謝酵素、多くの one-carbon 代謝、脂肪酸代謝、解糖系など 121 種類の代謝酵素遺伝子の発現を介して、少なくとも 215 の代謝反応を制御していることを見いだした<sup>4)</sup>。

さらに、HCT116 株を用いて MYC をノックダウンしてメタボローム解析も行った結果<sup>4)</sup>、解糖系の亢進 (ワールブルグ効果) は抑制された。また大腸がんの組織で見られた多くの代謝産物の濃度変化がリセットされることも判明した。

以上の結果は、MYC が代謝関連遺伝子の発現のみならず代謝産物の濃度も制御しており、大腸がんの代謝リプログラミングにおいて中心的な役割を担ってい



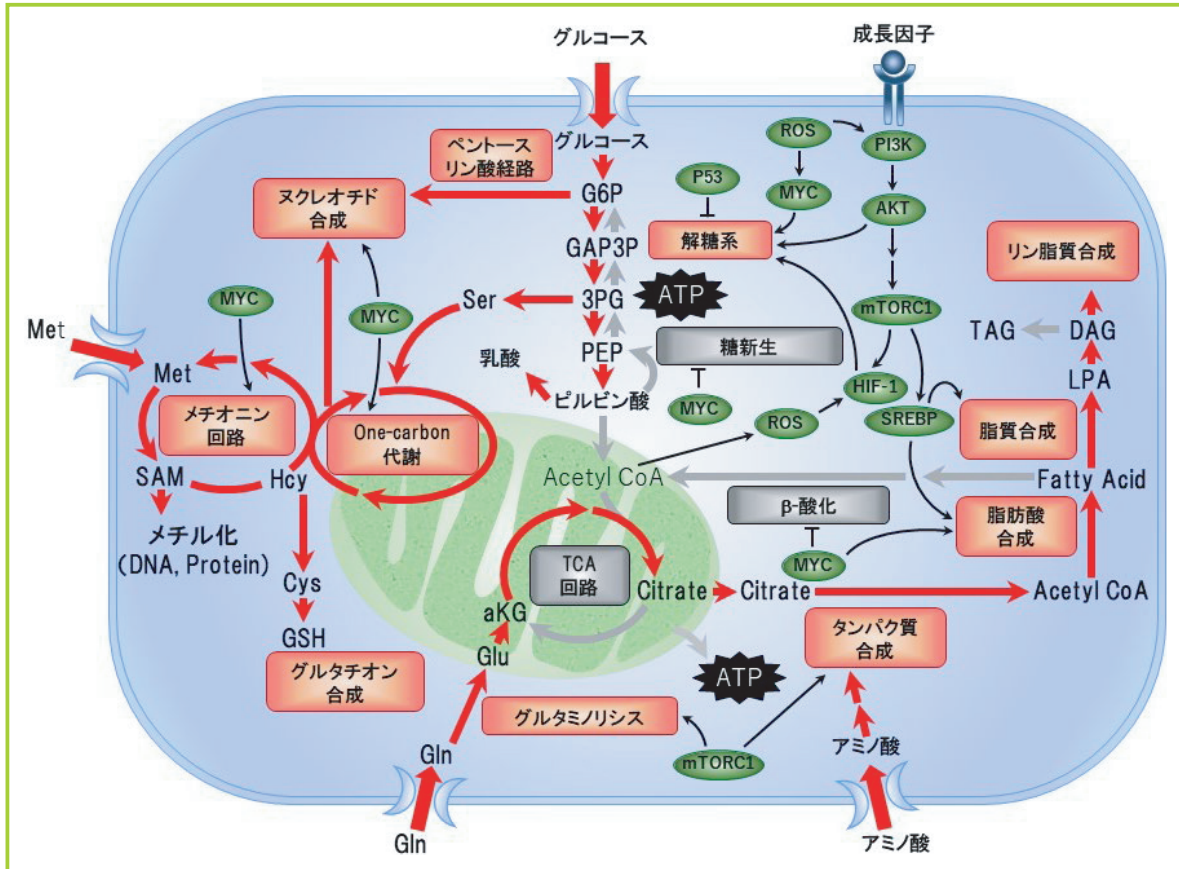


図2 大腸がんの代謝制御機構。大腸がんでは亢進されている経路を赤、抑制されている経路を灰色で示した。MYCがほとんどの代謝経路を制御する。

ることを示した。

### 大腸がんの治療標的の探索

最後に、MYCによって制御されている代謝酵素群が大腸がんの治療標的となるか検討を行った<sup>4)</sup>。大腸がん細胞株を用いてMYCをノックダウンすると予想通り細胞増殖は抑制された。次に、MYCがほとんどの遺伝子を正に制御しているピリミジンおよびプリン生合成の代謝酵素遺伝子をノックダウンした。ピリミジン生合成経路の代謝酵素をノックダウンすると細胞増殖は抑制され、有望な大腸がんの治療標的であることが示唆された<sup>4)</sup>。しかし、プリン生合成路の代謝酵素をノックダウンしても細胞増殖には影響はなかった。この原因は不明であるが、プリンにはサルベージ経路も存在するため、生合成経路を阻害してもサルベージ経路から代謝産物は補充されるため、影響を受けないのかもしれない。

今回の研究で、大腸がんでは、糖新生とβ-酸化以外の代謝経路はすべて亢進しており、がん細胞の増殖や進展に必要なDNA、RNA、タンパク質、脂質、リン脂質の前駆体を活発に産生していることやMYCが大腸がんの代謝プログラミングに中心的な役割を担って

いることが判明した(図2)。またMYCによって制御されているピリミジン生合成経路が大腸がんの有望な治療標的になることも示された。

### おわりに

大腸がん組織では、MYCが少なくとも215種類の代謝反応を担う遺伝子の発現を介して代謝を制御していることを明らかにした。APCやβ-カテンンの変異、MYC遺伝子の増幅、シグナル伝達経路の亢進、ホルモンや炎症によって、MYCの発現や活性が上昇することが知られており、大腸がんではこれらの原因によりMYCが高発現し、代謝を切り換えていると思われる。

- 1) O. Warburg, *Science* **1956**, 123, 309.
- 2) T. Soga, Y. Ohashi, Y. Ueno, H. Naraoka, M. Tomita, T. Nishioka, *J. Proteome Res.* **2003**, 2, 488.
- 3) T. Soga, R. Baran, M. Suematsu, Y. Ueno, S. Ikeda, T. Sakurakawa, Y. Kakazu, T. Ishikawa, M. Robert, T. Nishioka, M. Tomita, *J. Biol. Chem.* **2006**, 281, 16768.
- 4) K. Satoh, S. Yachida, M. Sugimoto, M. Oshima, T. Nakagawa, S. Akamoto, S. Tabata, K. Saitoh, K. Kato, S. Sato, K. Igarashi, Y. Aizawa, R. Kajino-Sakamoto, Y. Kojima, T. Fujishita, A. Enomoto, A. Hirayama, T. Ishikawa, M. M. Taketo, Y. Kushida, R. Haba, K. Okano, M. Tomita, Y. Suzuki, S. Fukuda, M. Aoki, T. Soga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2017**, 114, E7697.