

2022 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	河岡慎平
研究機関名	東北大学 / 京都大学
所属部署名	加齢医学研究所 / 医生物学研究所
役職名	准教授 / 特定准教授
研究課題名	がん起因する宿主の多細胞連関の異常に関する統合的研究
研究実施期間	2022 年 4 月～2023 年 3 月 31 日

研究成果の概要

がんは宿主個体に様々な悪影響を与える。筋肉や脂肪・体重の減少、全身的な代謝異常、炎症、免疫系の抑制、食欲の減退などを例として挙げることができる。臨床的には、これらの病態をがん悪液質という。進行がん患者の 50% 以上で発症する、「最期の病」とも呼ばれる症候群である。がん悪液質が発症すると、患者の Quality of Life (QOL) や治療感受性が著しく低下し、患者の死期が早まることになる。医療のコストを増大させることも知られており、臨床的にもきわめて重要な課題である。

本研究は、がん起因する宿主の不調を、多細胞連関のレベルで明らかにすることを目指している。この目的を達成するために、がんをもつマウス個体の宿主臓器・細胞をマルチオミクス解析によって調べ、各々の変容に重要な宿主側の因子を同定する、というアプローチを採用してきた。

本年度は、がん起因する肝臓の代謝異常に、宿主のニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) が関わっていることを明らかにした。NNMT は S-アデノシルメチオニンとニコチンアミドから S-アデノシルホモシステインとメチルニコチンアミドを生成する酵素である。がんをもつマウス個体の肝臓では NNMT の発現が増加し、メチルニコチンアミドが増える。さらに、ウレア回路の抑制やピリミジン代謝の異常も観察される。代表者は、NNMT の欠失がウレア回路やピリミジン代謝の異常を緩和することを見出し、論文を発表した (Mizuno et al., Nat. Commun., 2022)。また、NNMT が、S-アデノシルメチオニンとメチルニコチンアミドの制御を介して脂質代謝を制御することも明らかにした (Yoda et al., J. Biochem., 2023)。さらに、空間トランスクリプトーム解析により、遠隔にあるがんが、肝機能の空間制御を破綻させることを報告した (Vandenbon et al., Commun. Biol., 2023)。本論文では、肝細胞と免疫細胞の関係性の一端も明らかとなった。加えて、がん個体の肝臓における炎症と急性期応答の関係性を調べ、論文を発表した (He et al., Front. Immunol., 2023)。

本年度に得られた成果をさらに発展させ、がん起因する宿主の多細胞連関の異常に関する新しいメカニズムを明らかにしていきたい。