

がんによって全身に不調が生じるのはなぜか？ がんをもつ個体の肝臓の異常に焦点をあてる

【発表のポイント】

- がんをもつマウス個体とがんをもたない個体の肝臓における遺伝子の発現量や代謝物の量を比較することで、がんによって生じる肝臓の異常の全体像を捉えました
- 肝臓の代謝異常の一部において宿主のニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) (注 1) が重要な役割を果たしていることを明らかにしました
- がんによって全身に不調が生じるのはなぜなのかという問題に関する理解が深まり、不調を抑えこむ方法論の開発へとつながることが期待されます

【概要】

がんは身体にさまざまな異常 (体重減少や代謝異常など) をひきおこします。その根幹は、がんが離れた位置にある宿主臓器や細胞に作用できる、ということにあります。この作用は極めて複雑で、その実態やメカニズムに関する私たちの理解は限定的です。東北大学 加齢医学研究所 生体情報解析分野 河岡慎平准教授 (京都大学 医生物学研究所 臓器連関研究チーム 特定准教授を兼務) の研究グループは、東京大学、九州大学、京都大学の研究チームとの共同研究により、がんが、離れた位置にある肝臓でニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) の発現量を増加させ、このことによって多様な代謝異常をひきおこしていることを見出しました。NNMT を欠失させたマウスではがんによる肝臓の異常の一部が緩和され、全身性の不調も部分的に抑制されていました。本研究により、がんが身体に不調をもたらすしくみの一端が明らかとなりました。本成果ががんに起因する不調の全体像を理解する一助となり、また、不調を強力に抑えこむ方法論の開発につながることが期待されます。

本研究成果は 2022 年 6 月 15 日に英国の学術誌である Nature Communications に掲載されました。

本研究は主に「JST 創発的研究支援事業 (課題番号: 20351876)」「科学研究費助成事業 新学術領域 代謝統合オミクス 公募研究・総括班支援 (課題番号: 17H06299, 18H04810, 20H04842)」「科学研究費助成事業 基盤研究 B (課題番号: 20H03451)」等の支援によって行われました。

【詳細な説明】

<研究の背景>

根治不能ながんは身体にさまざまな悪影響を及ぼします。例えば、食欲の減退、肝臓や脂肪組織の代謝異常、体重の減少等です。これらの異常は臨床的にはがん悪液質（注2）として知られ、患者の生活の質や生命予後を著しく悪化させます。医療費を増大させることも知られており、がん悪液質を適切に制御する方法の開発が望まれています。

しかしながら現時点では、がんによって身体に生じる不調を強力に抑制する方法は見つかっていません。その病態に複数の宿主の臓器、がん由来・宿主由来の因子が関わっており、不調のメカニズムがわかっていないことが主な理由として挙げられます。

東北大学 加齢医学研究所 生体情報解析分野 河岡慎平准教授（京都大学 医生物学研究所 臓器関連研究チーム 特定准教授を兼務）の研究チームは、がん起因する不調に関わる宿主側の因子を見つける、というアプローチによってこの問題に取り組んできました。

<研究内容>

研究チームは、乳がんや大腸がんをもつマウス個体の肝臓において、ニコチンアミドメチル基転移酵素（NNMT）の発現量が増えることに着目しました。NNMTはS-アデノシルメチオニン（注3）のメチル基をニコチンアミド（注4）へと転移させ、メチルニコチンアミド（注5）とS-アデノシルホモシステインを作り出す酵素です（図1参照）。担がんマウスの肝臓ではメチルニコチンアミドの量も増えていました。

NNMT・メチルニコチンアミドが増加することにはどのような意味があるのでしょうか。この問いに答えるために、NNMTをもたないマウス（NNMT欠失マウス）を作りました。このマウスでは、がん依存的なNNMT・メチルニコチンアミドの増加は完全にキャンセルされます。そこで、NNMTをもつマウスとNNMTをもたないマウスにがんを移植し、肝臓のトランスクリプトーム（注6）やメタボローム（注7）を比較することで、がんが肝臓に引き起こす異常のうち、どの異常にNNMTが関わっているのかを調べることにしました。

その結果、NNMTをもたないマウス個体ではがんによって肝臓に生じる異常の一部が緩和されていることがわかりました。特に着目したのは、ウレア回路（尿素回路）の異常の緩和です（図2参照）。ウレア回路とはタンパク質やアミノ酸の分解で生じた有毒なアンモニアを無毒な尿素へと変換して体外に排出する極めて重要な代謝回路です。がんをもつ個体ではウレア回路が抑制されており、NNMTの欠失はこれを緩和しました。また、本異常の少なくとも一部がメチルニコチンアミドによって説明できることもわかりました。以上、がんが宿主のNNMTを介して肝臓の代謝異常をひき起こしていることを明らかにしました。

<今後の展開>

がんによって身体に生じる異常は複雑で多様であり、その全貌をつかむことは困難です。今回の研究によって、この複雑な現象を NNMT という視点から整理できるようになりました。今後は、NNMT に依存的な代謝異常のメカニズムを追っていきます。本研究では、NNMT が関与しない異常も見つかっています。これらの異常に関わる NNMT 以外の分子を見つけることで、がんによる異常を個別に切り分けて理解できると考えています。今回の発見をヒトがん患者にも適用できるかを明らかにすることも、今後の重要な展開の一つです。

<発表雑誌>

雑誌名: Nature Communications

論文タイトル: Remote solid cancers rewire hepatic nitrogen metabolism via host nicotinamide-*N*-methyltransferase

著者: Rin Mizuno, Hiroaki Hojo, Masatomo Takahashi, Soshiro Kashio, Sora Enya, Motonao Nakao, Riyo Konishi, Mayuko Yoda, Ayano Harata, Junzo Hamanishi, Hiroshi Kawamoto, Masaki Mandai, Yutaka Suzuki, Masayuki Miura, Takeshi Bamba, Yoshihiro Izumi, Shinpei Kawaoka*

DOI 番号: 10.1038/s41467-022-30926-z

<用語説明>

(注1) ニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT)

S-アデノシルメチオニンのメチル基をニコチンアミドへと移し、メチルニコチンアミドと S-アデノシルホモシステインを生成する酵素。マウスでは肝臓や脂肪組織で強く発現している。

(注2) がん悪液質

がんの末期で観察される複合的症候群。カヘキシー、あるいはカヘキシアと表現されることもある。食欲の減衰、脂肪・筋肉・体重の減少、全身性の炎症など、多様な症状の集まりで、その定義にはいまだに議論がある。悪液質はがん以外の疾患でも生じるが、がんを原因とする悪液質が最も多いと考えられている。

(注3) S-アデノシルメチオニン

代謝物の一種で、メチル基の供与体としてはたらく。S-アデノシルメチオニンのメチル基はさまざまな酵素に利用され、メチル基の受け手となるタンパク質や代謝物の性質を変化させる。S-アデノシルメチオニンのメチル基がとれたものが S-アデノシルホモシステインである。

(注4) ニコチンアミド

代謝物の一種で、ビタミンB群の一つ。ナイアシンアミドとも呼ばれる。

(注5) メチルニコチンアミド

代謝物の一種で、ニコチンアミドにメチル基がついたもの。

(注6) トランスクリプトーム

ある検体における遺伝子の発現量を網羅的に測定する方法。遺伝子から転写されてできるRNAの量を測定する。

(注7) メタボローム

ある検体における代謝物の量を網羅的に測定する方法。今回の研究では、親水性の代謝物の量を調べた。

<図>

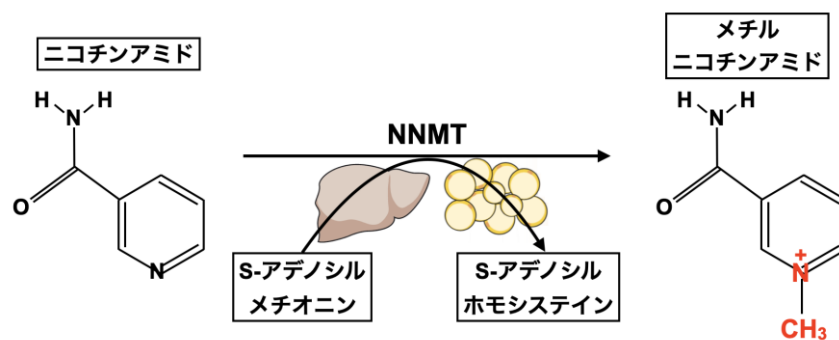


図1 ニコチンアミドメチル基転移酵素 (NNMT) の性質

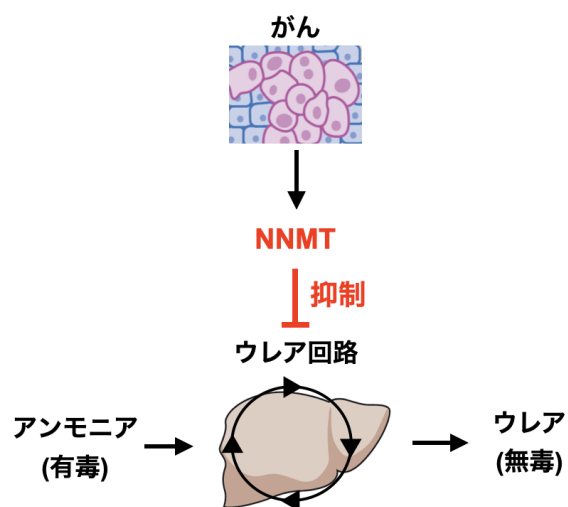


図2 がん→NNMT→ウレア回路の抑制というしくみの発見