



報道機関 各位

熊本大学

リジン脱メチル化酵素 LSD1 が肝細胞がんの
エネルギー代謝を変換する
—がんの代謝特性と新しい治療法の解明—

熊本大学発生医学研究所（中尾光善所長）は、リジン脱メチル化酵素LSD1が肝細胞がんのエネルギー代謝を変換する仕組みを新たに解明しました。

本研究成果は、文部科学省の科学研究費補助金・新学術領域研究「転写代謝システム」、科学技術振興機構の戦略的創造研究推進事業（CREST）「エピゲノム研究に基づく診断・治療へ向けた新技術の創出」、発生医学研究所の文部科学省「発生医学の共同研究拠点」事業の支援を受けて、科学雑誌「*Cancer Research*」オンライン版に2月3日に掲載されました。

この成果は、現代人にとって大きな脅威である「がん」の代謝特性と新しい治療法の開発につながるものです。発生医学研究所細胞医学分野の坂元顕久研究員、日野信次郎助教、中尾光善教授らが、国立がん研究センター研究所の金井弥栄分野長、尾島英知研究員、鹿児島大学の有田和徳教授との共同研究で行ったものです。

【お問い合わせ先】

熊本大学発生医学研究所 細胞医学分野

担当：教授 中尾 光善（なかお みつよし）

助教 日野 信次郎（ひの しんじろう）

電話・FAX：096-373-6804

e-mail：mnakao@kumamoto-u.ac.jp

s-hino@kumamoto-u.ac.jp

(概要説明)

- ◆ 肝細胞がんで LSD1^{※1} がミトコンドリア好気呼吸^{※2}に関わる遺伝子の働きを抑制することで、ミトコンドリア呼吸を低下させる
- ◆ LSD1 が転写因子 HIF^{※3} を安定化させて、解糖系^{※4} の遺伝子の働きを促進することで、解糖系を主体としたエネルギー合成を行う^{※5}
- ◆ LSD1 阻害によって、肝細胞がんのエネルギー代謝が解糖系からミトコンドリア好気呼吸に変換されて、腫瘍形成が抑えられる
- ◆ 「代謝方法の切り替え」という新しい切り口からの治療法開発が期待される

注) ※1：リジン特異的脱メチル化酵素 1 (LSD1)：リジン (アミノ酸のひとつ) のメチル基を除去する酵素。ヒストン H3 の 4 番目リジンが脱メチル化している。
※2：ミトコンドリア呼吸：ミトコンドリア (正常時のエネルギー合成の場) において、糖や脂肪の代謝物を用いて、酸素の存在下でエネルギー源を合成する
※3：HIF：低酸素で誘導される転写因子で、がん細胞の特性に深く関わる
※4：解糖系：細胞内に取り込んだブドウ糖を代謝してエネルギーを合成する
※5：がん細胞代謝：通常の細胞は酸素の存在下でミトコンドリア呼吸を使うが、がん細胞は酸素の存在下で解糖系によってエネルギー合成を行う

(説明)

私たちは食物を体内で代謝することで、生きるエネルギーを作っています。これと同じように、身体を構成する細胞は栄養分をエネルギーに変換しており、その仕組みを「エネルギー代謝」とよびます。すべての細胞はエネルギー代謝を調節する自己プログラムに従って、栄養や酸素の供給具合等の環境変化に対して適応しています。一般に、正常細胞は、酸素がある時にミトコンドリア好気呼吸、他方、酸素が乏しい時に解糖系を使ってエネルギーを産生します。ところが、がん細胞は、酸素の有無に関わらず、解糖系を主体にしたエネルギー合成を行うことから、「好氣的解糖」とよびます (これを発見した研究者の名前を用いて「ワールブルグ効果」とも表現されます)。これは、がん細胞が栄養や酸素が乏しい条件下でも最大限の増殖能を得るための仕組みであると考えられます。このようにエネルギー代謝の方法が転換する際には、細胞の遺伝子の活性が大きく変化することが知られていますが、そのメカニズムはほとんど不明です。

一般的に、遺伝子の働きは、ゲノムの修飾状態および転写因子で決まります。とりわけ、修飾されたゲノムを「エピゲノム」とよんで、その修飾には、DNA のメチル化や、DNA が巻き付いているヒストンタンパク質の修飾があげられます。しかも、正常の細胞に比べて、がん細胞は大きく異なった遺伝子の使い方をしています。エピゲノム修飾において、ヒストンのリジン部位のメチル化はエピゲノムの重要な修飾であり、メチル基を付けるメチル化酵素とそれを除く

脱メチル化酵素によってなされます。

本研究グループは、2012年に、LSD1（ヒストン H3 の 4 番目リジンの脱メチル化酵素）が脂肪細胞でエネルギー代謝を調節する仕組みを初めて解明しました（*Nature Communications*）。LSD1 がエネルギー消費遺伝子の活性を抑制して、その結果、脂肪の蓄積が増加して肥満を誘導するメカニズムについて報告しました。

この知見を契機として、今回、LSD1 が肝細胞がんのエネルギー代謝の変換において重要な役割を果たすことを発見しました。培養したがん細胞を用いて、網羅的な遺伝子の解析（トランスクリプトーム）、代謝物の解析（メタボローム）を行ったところ、LSD1 がミトコンドリアの好気呼吸を抑制して、さらに、転写因子 HIF タンパク質量を増加させることで解糖系を促進することを初めて明らかにしました。この二つの経路をともに調節するエピゲノムの修飾因子は、LSD1 が最初の例になります。さらに、モデルマウスを用いて、実際に LSD1 によるがん代謝の変換が生体内での腫瘍形成につながることを示されました。

がん細胞の多くはブドウ糖を盛んに取り込んで、増殖や浸潤・転移のためのエネルギーを合成します。この性質を利用して、医療の現場では FDG-PET と呼ばれる検査が行われます。目印をつけたブドウ糖が腫瘍組織に集積することを用いて、腫瘍を検出するものです。今回の研究成果は、高齢化が進む現代社会で大きな課題となる「がん」について、代謝特性のメカニズムの解明および新しい治療法の開発に役立つと期待できます。LSD1 は多くの種類のがんで高発現することから、肝臓以外の他の組織のがんの代謝変換にも関わることを予期されます。

<肝細胞がんを例にして>

