

2022 年 11 月 1 日

神経芽腫の新たな診断法と治療戦略を創出

—がん細胞の生存戦略「がん代謝」を逆用する—

概要

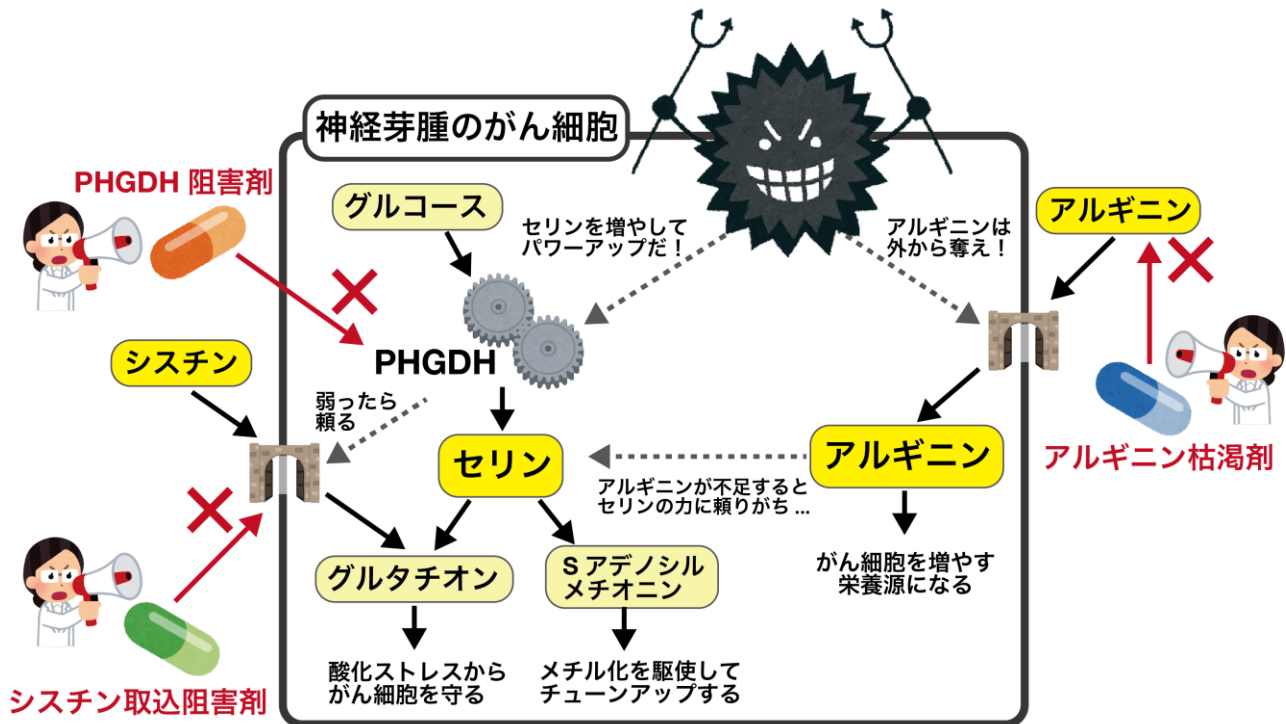
神経芽腫^{※1}は、小児で脳腫瘍に次ぎ多い固形のがんです。治癒率が低く、治療の副作用が強いことから、新たな治療戦略が求められます。

京都大学大学院医学研究科発達小児科学 滝田順子 教授、東京大学医学部附属病院小児科 渡邊健太郎助教らの共同研究グループは、神経芽腫のがん細胞の DNA メチル化^{※2}解析により、既存の治療の効果が期待しづらい超予後不良群を抽出できる可能性を示しました。さらにこの超予後不良群の特徴を RNA シークエンスとの統合解析により調べ、がん細胞に特徴的な栄養の利用様式により生存と増殖を有利にする方法である「がん代謝^{※3}」の性質に着目することで、これを逆用する新規治療の可能性を細胞実験と動物実験により示しました。

本研究は、抗がん剤の効果が期待しづらい患者さんを見つけ、がん細胞の特性を逆用し従来とは異なるアプローチによる治療を行うことで、神経芽腫の治癒率の向上と副作用の低減を実現する可能性を示すものです。今後は実際の患者さんの長期生存率や生活の質を向上させるため、臨床応用に向けた研究の推進を行います。

本成果は、2022 年 11 月 1 日（現地時刻）に国際学術誌「Oncogene」にオンライン掲載されました。

神経芽腫の「がん代謝」の仕組みとそれを逆用した治療戦略



1. 背景

神経芽腫は、小児で脳腫瘍に次ぎ多い固形のがんです。1歳以上で発症する例の多くは転移を伴う高リスク例⁴で、抗がん剤、手術、放射線療法を複合し強力な治療を行います。治療率が4割程度と治療が難しい病気です。また抗がん剤の副作用・後遺症に苦しむことが多く、効果的かつ副作用の少ない新しい治療戦略が求められます。近年、成人がんに対しては、病気の急所となる遺伝子変異を標的に薬剤治療を行う分子標的治療が発展しています。一方、**神経芽腫をはじめとする小児がんは、治療の標的となる遺伝子変異がほとんど無い**ため、分子標的治療が期待しづらく、新規治療の発展が遅れていました。本研究では**遺伝子変異以外のアプローチ**から神経芽腫のがん細胞を解析し、新たな診断・治療の方法を創出することを試みました。具体的には、遺伝子のアクセント付けともいえるべき「DNAメチル化」の解析、遺伝子の働きの強さである「遺伝子発現⁵」の解析、さらにはがん細胞の独特な栄養利用様式である「がん代謝」の解析、などを組み合わせ、病気の性質を理解し、新たな治療戦略の開発に結びつけることを狙いました。

2. 研究手法・成果

本研究では、まず神経芽腫の細胞に対するDNAメチル化解析データを、米国の94例の公開データと、本邦の28サンプルにつき分析しました。その結果、高リスク神経芽腫の約半数を占め、治りづらい例が多く含まれる11q LOH群⁶について、DNAメチル化解析により「比較的薬の効きやすいグループ」と「特に薬が効きづらいグループ(超予後不良群)」に分類できることがわかりました(後頁 補足図A)。治療効果を事前に予測することは従来困難でしたが、**DNAメチル化解析により特に治りづらい患者さんを早期に抽出し、他の治療の選択につながられる可能性**が提示されました。

次に、上記の超予後不良群についてRNAシーケンスで調べ、神経芽腫の手強さのカギとなる遺伝子を探りました。その結果、この群でPHGDH遺伝子の働きが強まっていることがわかりました。さらに従来から11q LOH群とともに「てごわい」ことで知られるMYCN増幅群⁷では、PHGDHの働きがあまり強くみられました。つまり、**てごわい神経芽腫ではPHGDHの増強が重要な役割を果たしている可能性があります(図1)**。

PHGDHは、アミノ酸の1つであるセリンを細胞の中で産生する働きがあることが知られています。一部のがんにおいて、セリンを起点として、がんの増殖に有利となる物質や、酸化ストレスへの耐性を与える物質を増産する、特徴的な代謝(栄養の使い方)のパターン(図2)が知られています。このような、がん細胞が独自の代謝パターンにより自身を強化するシステムは、「がん代謝」と呼ばれます。一方、この強化はいびつな強化で、時がん細胞のアキレス腱にもなることが知られており、一部のがんにおいて、セリンの増産に依存する細胞はこれを妨害することで細胞死することが報告されています。これらを踏まえ、**神経芽腫において、PHGDHがセリンの増産によりがん細胞の増殖と耐性強化を促している、また逆にPHGDHががんの「急所」として治療のターゲットになる可能性**を考えました。

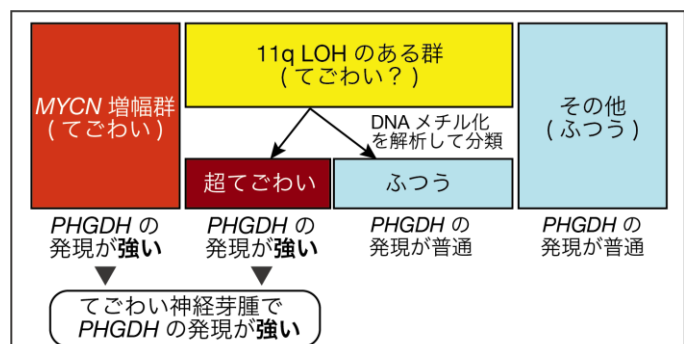


図1 DNAメチル化の解析により、従来「てごわい」とされる11q LOH群は、てごわさの違う2群にわかれる。特にてごわい群では、PHGDH遺伝子の発現が増強している。もうひとつの「てごわい」とされるMYCN増幅群でもPHGDHの発現が増強しており、PHGDHの増強が神経芽腫のてごわさに寄与している可能性がある。

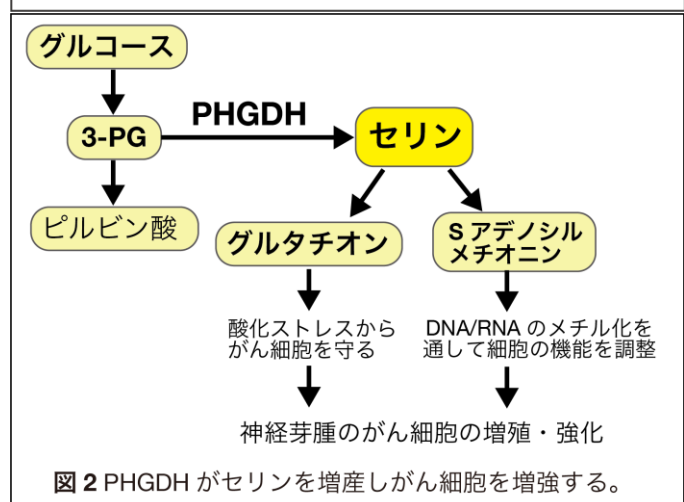
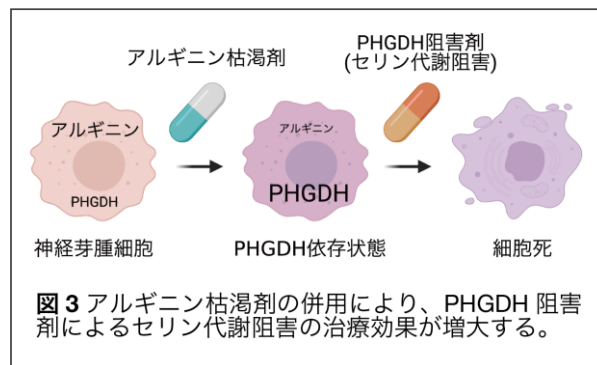


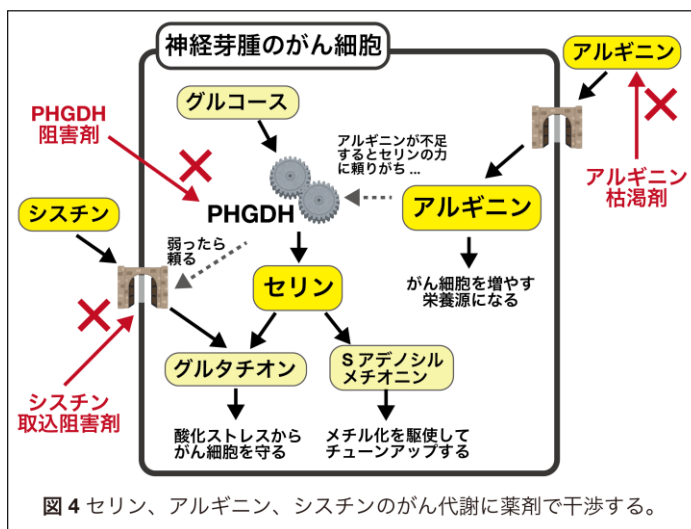
図2 PHGDHがセリンを増産しがん細胞を増強する。

これらを踏まえ、**神経芽腫において、PHGDHがセリンの増産によりがん細胞の増殖と耐性強化を促している、また逆にPHGDHががんの「急所」として治療のターゲットになる可能性**を考えました。

次に、細胞実験や動物実験により治療応用の可能性を探りました。PHGDH の機能を妨害する薬剤でセリンの産生を抑制することで、神経芽腫の増殖が抑えられ、細胞死がみられました。さらに、細胞内でアルギニン(アミノ酸の一種)が枯渇するとセリンへの依存が強まることを利用して、神経芽腫に対して**アルギニンを枯渇させる薬剤と PHGDH を妨害する薬剤を併用したところ、相乗効果により大きな治療効果が得られました(図 3, 補足図 B)**。動物実験において、体調面への副作用は観察されませんでした。



そして、これらの 2つの薬剤を投与後の神経芽腫のがん細胞について RNA シークエンスによる遺伝子発現解析に加え、メタボローム解析^{*8}より細胞内代謝物質の面からも網羅的に解析しました。これにより候補薬剤のメカニズムを確認するとともに、別のアミノ酸であるシスチンの細胞内への取り込みを妨害することが、上記の治療の効果をさらに高める可能性も提示しました(図 4, 補足図 C)。これらの結果から、**PHGDH によるセリン代謝を妨害する薬剤と、それに関与する他のアミノ酸の代謝を妨害する薬剤を併用することが、神経芽腫に対する新たな治療戦略として有望であることを報告しました**。「がん代謝」を標的とした治療の研究はこれまでも一部で行われていましたが、単一のアミノ酸を標的としたものであるためか、効果は限定的でした。



本研究で提示した複数のアミノ酸をターゲットとした併用療法は、相乗効果により単剤治療を大幅に上回る治療効果が得られています。また、「がん代謝」の性質は正常細胞にはないものであることから、これらの治療薬候補は正常細胞へのダメージによる副作用を抑えながら、がん細胞に効率よくダメージを与えることが期待できます。本研究で提示した「がん代謝」を標的とした複数薬剤の併用療法は、**効果と安全性を両立した治療戦略の開発に結びつくことが期待されます**。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、抗がん剤の効果が期待しづらい患者さんを見つけ、従来とは異なるアプローチによる治療を行うことで、神経芽腫の治癒率の向上とともに副作用の低減を図ることができる可能性を示すものです。今後は実際の患者さんの長期生存率や生活の質を向上させるため、**臨床応用に向けた研究の推進**を行います。神経芽腫以外の小児がんについても、同様の研究手法により新しい治療の開発につながることを期待されます。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は下記の支援を受けて実施されました。

滝田順子: 科研費 基盤 B「マルチオミックス情報を基盤とした難治性小児がんに対する新規克服法の開発(17H04224)」, 基盤 A「小児がんにおける遺伝学的高発がん感受性の機序とクローン進化の統合的解析(20H00528)」, 挑戦的研究(萌芽)「小児固形腫瘍の克服に資するドライバー遺伝子を標的としない新規治療法の開発(21K19405)」, AMED P-CREATE (19cm0106509h9904)、P-PROMOTE (22ama221505h0001)、革新

がん(19ck0106468h0001)、高松宮がん研究助成金 **渡邊健太郎**: 科研費 特別研究員奨励費「多層的オミックス解析を用いた神経芽腫の分子遺伝学的基盤の解明と新規治療の創出(19J11112)」、研究活動スタート支援「[がん代謝]を標的とした、神経芽腫に対する新規治療の創出と抵抗性の克服(21K20795)」、若手研究「[がん代謝]を標的とする薬剤と抗がん剤を併用した、神経芽腫の新規治療法の創出(22K15521)」、ゴールドリボン研究助成、がんの子どもを守る会治療研究助成、川野小児医学奨学財団研究助成 **小川誠司, 南谷泰仁**: 科研費 新学術領域研究(研究領域提案型)「大規模シーケンスとコンピューティングによるがんの進化と多様性の解明(15H05909)」、基盤S「先端ゲノミクスを駆使したがんの初期発生とクローン進化に関わる分子基盤の解明(19H05656)」

<用語解説>

※1 **神経芽腫** 交感神経のもとになる細胞から発生する小児がんの一種。主に腎臓の上に位置する副腎や、背骨のそばにある交感神経節にできる。

※2 **DNA メチル化** DNA は RNA や蛋白の設計図であり、構造を規定する。DNA の炭素にアクセントのように付くメチル基のパターンにより、作る RNA や蛋白の量が細胞ごとに調整され、細胞の性質を決定している。

※3 **がん代謝** がん細胞は、環境に適応し生存や増殖に有利になるように、正常細胞とは異なる特徴的な栄養成分の使い方のパターンを持つ。特定のアミノ酸の生産や取り入れに頼るなど、過剰な最適化・いびつな強化が行われることが多く、逆にそれが「アキレス腱」として治療の標的となる可能性が注目されている。

※4 **高リスク例** 神経芽腫の治りづらさには幅が大きく、自然退縮も期待できる低リスク例、治療が難しい高リスク例、その中間の中間リスク例に大別される。1歳半以上で発生する例の多くは高リスク例である。

※5 **遺伝子発現** それぞれの遺伝子の DNA から作られる RNA や蛋白の量は、細胞毎に異なる。活発に多くの RNA や蛋白が作られている遺伝子は、遺伝子発現が強い、と表現される。

※6 **11q LOH 群**、※7 **MYCN 増幅群** 神経芽腫のがん細胞では、染色体の本数が正常細胞とは異なることが多い。11番染色体や MYCN 遺伝子部分に異常を呈する群は治療が難しい例を多く含むことが知られる。

※8 **メタボローム解析**: 細胞内に多種ある栄養物質の量をまとめて測定し、特徴を比較する解析方法。

<研究者のコメント>

神経芽腫は今でも治療が難しい病気です。このため、効果が高く、副作用の少ない新しい治療が求められてきました。本研究の成果を発展させることで、従来の治療で治癒が望みづらい患者さんを早期に見極めるとともに、そのような患者さんに対して新たな治療の可能性という希望をもたらし、さらに副作用や長期合併症を減らすことで、将来にわたり患者さんやご家族の生活の質を高めることが期待されます。(滝田順子)

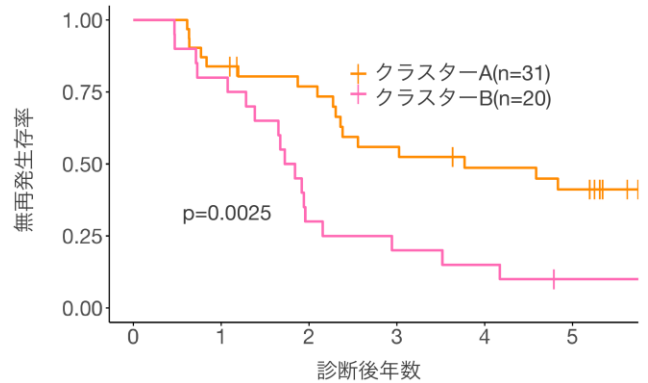
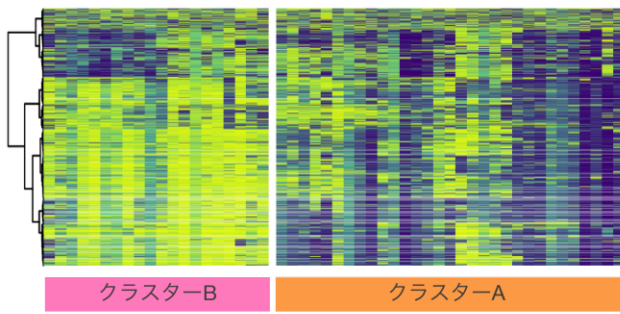
<論文タイトルと著者>

タイトル: Identification of the ultrahigh-risk subgroup in neuroblastoma cases through DNA methylation analysis and its treatment exploiting cancer metabolism (DNA メチル化解析による神経芽腫の超予後不良群の同定と、それに対するがん代謝を利用した治療)

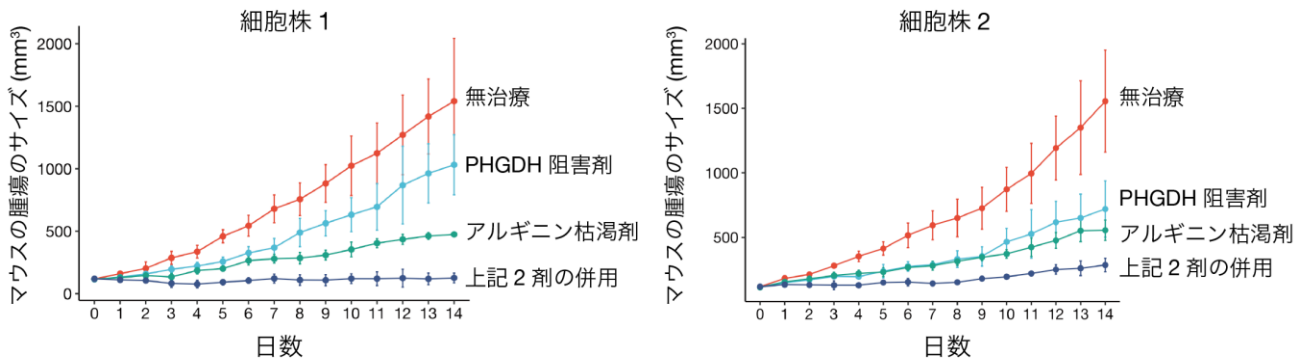
著者: Kentaro Watanabe, Shunsuke Kimura, Masafumi Seki, Tomoya Isobe, Yasuo Kubota, Masahiro Sekiguchi, Aiko Sato-Otsubo, Mitsuteru Hiwatari, Motohiro Kato, Akira Oka, Katsuyoshi Koh, Yusuke Sato, Hiroko Tanaka, Satoru Miyano, Tomoko Kawai, Kenichiro Hata, Hiroo Ueno, Yasuhito Nannya, Hiromichi Suzuki, Kenichi Yoshida, Yoichi Fujii, Genta Nagae, Hiroyuki Aburatani, Seishi Ogawa, Junko Takita.

掲載誌: Oncogene DOI: 10.1038/s41388-022-02489-2

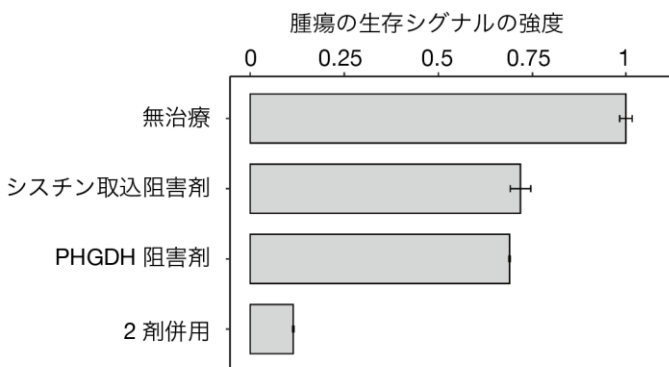
<補足図>



補足図 A 米国 TARGET コホートの、高リスク神経芽腫の 11q LOH 群に対する DNA メチル化解析の結果。
 左のヒートマップは、コンセンサスクラスタリングという手法で DNA メチル化のパターンが近いサンプル同士を近づけ、グループ分けしている。この結果、DNA メチル化のパターンをもとに 11q LOH 群は 2 つの群に分かれることがわかった。右のグラフは、それぞれの無再発生存率(再発や死亡がなく生存する確率)を表す。クラスター B は無再発生存率が低く、再発や死亡の率が高く、治癒率が非常に低いことを示している。



補足図 B マウスの背中に植えた神経芽腫細胞に対する、がん代謝を標的とした薬剤の治療効果。
 がん細胞が増殖し、一定の大きさになった日から、それぞれの薬を投与し、腫瘍の増大を抑えられるかを観察した。それぞれの薬剤の投与により、腫瘍の増大は抑えられ、2 剤の併用により最も強い効果がみられた。



補足図 C 神経芽腫細胞に対する、PHGDH 阻害剤とシスチン取込阻害剤の併用効果。
 神経芽腫細胞に対して低濃度の PHGDH 阻害剤と、シスチン取込阻害剤を投与したところ、2 剤の併用により最も高い治療効果が得られた。

<お問い合わせ先>

滝田 順子（たきた じゅんこ）
京都大学大学院医学系研究科 発達小児科学・教授

渡邊 健太郎（わたなべ けんたろう）
東京大学医学部附属病院 小児科・助教

<報道・取材に関するお問い合わせ先>

京都大学 総務部広報課国際広報室
TEL：075-753-5729 FAX：075-753-2094
E-mail：comms@mail2.adm.kyoto-u.ac.jp

東京大学医学部附属病院 パブリック・リレーションセンター 担当：小岩井、渡部
TEL：03-5800-9188（直通）
E-mail：pr@adm.h.u-tokyo.ac.jp