大腸がんの新たな代謝経路を標的とした 治療法開発

医学系研究科 病態病理学

助教 大島 健司 教授 森井 英一

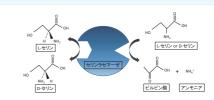




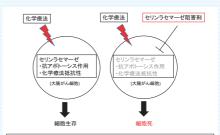
▶特徴・独自性

大腸がんは日本人において罹患率、死亡率ともに 上位に入るがんである。切除不能進行・再発大腸が んの治療法として従来の抗がん剤の組み合わせや分 子標的薬が開発されているが根治は難しい。

がん細胞は、自身の生存に有利になるように、正 常組織とは全く異なる代謝動態を獲得していること が知られており、がん特異的な代謝経路の同定とそ れを標的とした治療法の開発が近年試みられている。 我々は中枢神経系でのみ機能が明らかにされていた セリンラセマーゼという代謝酵素が、大腸がんにお いてL-セリンからピルビン酸を産生する新たながん 代謝経路を担い、がん細胞の増殖を促進することを 明らかにした。具体的には、セリンラセマーゼがヒ ストンアセチル化、ミトコンドリアの量・質の維持、 アポトーシス抵抗性、化学療法抵抗性に寄与するこ とを明らかにした。そして、セリンラセマーゼ阻害 剤が大腸がん細胞の増殖を抑制し、さらには従来の 抗がん剤である5-フルオロウラシルとの併用で大腸 がん細胞の増殖を顕著に抑制することを明らかにし た。



セリンラセマーゼはビリドキサール・5・リン酸依存性の代謝酵素であり、L・セリン、D・セリンの異性化及びL・セリン、、D・セリンからビルビン酸とアンモニアを産生する反応の両方を触媒する。



セリンラセマーゼが寄与する抗アポトーシス作用、化学療法抵抗性がセ リンラセマーゼ阻害剤により抑制され化学療法の効果を増強する。

→ 研究の先に見据えるビジョン

セリンラセマーゼは、大腸がんの代謝経路を標的とするという新たなコンセプトの創薬ターゲットになることが期待される。より特異的にセリンラセマーゼを阻害する低分子化合物や抗体薬品の開発が望まれる。



特許

Ohshima, K. et al. Serine racemase enhances growth of colorectal cancer by producing pyruvate from serine. Nature Metabolism 2, 81–96, (2020).

参考URL

http://www.med.osaka-u.ac.jp/pub/molpath/

キーワード 大腸がん、がん代謝、セリンラセマーゼ、治療法開発