

## 奨励賞受賞者の横顔紹介（日本語での研究内容の紹介）

受賞年度【領域】：2023 年度 【臨床】

受賞者氏名（所属先）：茂田 啓介（慶應義塾大学医学部  
泌尿器科学教室 訪問研究員）

受賞課題：抗癌剤耐性尿路上皮癌における代謝リプログラミング  
制御機構の解明と新規治療法の開発



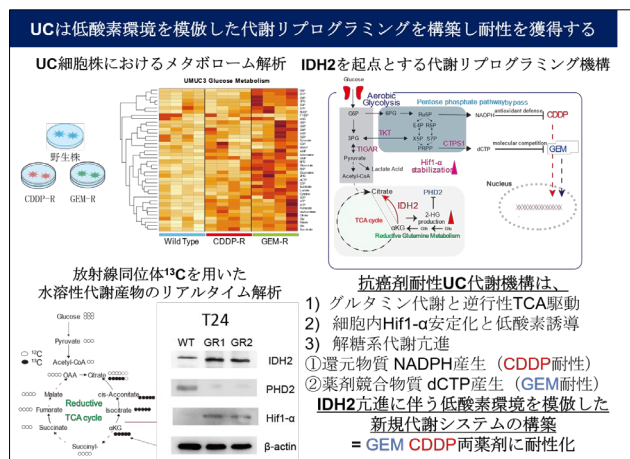
### 【研究内容紹介】

私は泌尿器科を専門とする臨床医としてこれまで多くの患者さんと接し、その過程で難治癌と向き合って参りました。特に、進行性/転移性尿路上皮癌（Urothelial Carcinoma: UC）は泌尿器科癌の中で最も難治性な癌の1つであり、その克服と打破が喫緊の課題と考えております。本研究はUCの抗癌剤耐性機構の根幹となる細胞内代謝リプログラミング機構を初めて明らかにした研究内容です。

難治性UCにおける標準化学療法はGemcitabine（GEM）とCisplatin（CDDP）療法が1st lineの潮流ですが長期暴露による耐性化により、その奏功効果は限定的となります。私たちは癌細胞が糖を好気系代謝から嫌気解糖系代謝に依存させるWarburg効果をヒントに、UC細胞が抗癌剤暴露により多様な代謝機構を形成することで生存戦略を図っている可能性を疑いました。この作業仮説を検証すべく、UC野生/CDDP耐性/GEM耐性株の3細胞における細胞内代謝産物の網羅的定量解析を行いました。本学設置の質量分析装置CE-MSを用いることで安定同位体<sup>13</sup>Cで標識した糖アミノ酸を含む水溶性代謝産物のリアルタイムな代謝動態を確認した結果、GEM耐性株の代謝機構はCDDP耐性/野生株と異なり、

1)グルタミンをエネルギー源としてクエン酸回路(TCA)を一部「逆行性」に駆動させること、2)逆行性TCA駆動の結果、蓄積されるoncometabolite 2-ヒドロキシグルタル酸は通常酸素下で細胞内Hif-1 $\alpha$ 濃度を安定化させることで低酸素応答を励起すること、3)結果、細胞内に取り込まれた糖は、解糖系-ペントースリン酸回路系に代謝がshiftするという、代謝リプログラミング機構を備えることを発見しました。

上記代謝リプログラミングの過程で産生されたdCTPはGEMの競合物質として、NADPHはCDDPを解毒する強力な還元物質として両薬剤の耐性機構に深く寄与することを確認しました。またこの代謝リプログラミング機構の根幹である逆行性TCAの駆動は、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ2（IDH2）が制御していることを見出しました。IDH2の機能制御は、逆行性TCAの阻



害をはじめ、2-HGの蓄積消失と細胞内Hif-1 $\alpha$ の分解を促進することで糖代謝を再び好気代謝系に戻すことを証明するとともに、IDH2阻害薬はGC両剤の感受性回復に寄与することを確認し、既存抗癌剤の治療効果を大きく向上させる結果でした。

本研究結果から、UC細胞が備える代謝リプログラミング機構はGEMの長期暴露が誘因であるが、一連の代謝リプログラミング機構はkey drugであるCDDPにも交差耐性が誘導されることで、抗癌剤耐性を加速させてしまうことが分かりました。これまで転移性/難治性UCには過去の臨床試験よりGC療法が一般的でしたが、GEMの恩恵は小さく、仮にGEM耐性が癌代謝リプログラミング機構発動の温床になるとすれば、今後UCにおける1次治療としてのGC療法は再考されると予想しております。現に、直近の第3相臨床試験の結果からGC療法はdose dense MVAC療法と比較し奏功期間に劣る傾向があることや、抗体薬物複合体の登場により難治性UCにおける薬物治療レジメンの優先順位は変遷すると考えます。

以上より、本研究成果は難治性UCへの最適な治療解、治療Regimenを模索する上で不可欠な知見になると考えております。

最後になりましたが、本奨励賞の受賞は臨床家の私によって大変励みとなりました。ご指導頂いたすべての先生方にこの場を借りて御礼申し上げたいと思います。誠にありがとうございました。