

# 「栄養感知・オートファジー・代謝制御軸からがんを紐解く」

准教授・馬場 理也

国際先端医学研究機構 がん代謝学分野

## ▶ 研究内容

### 【背景・目的】

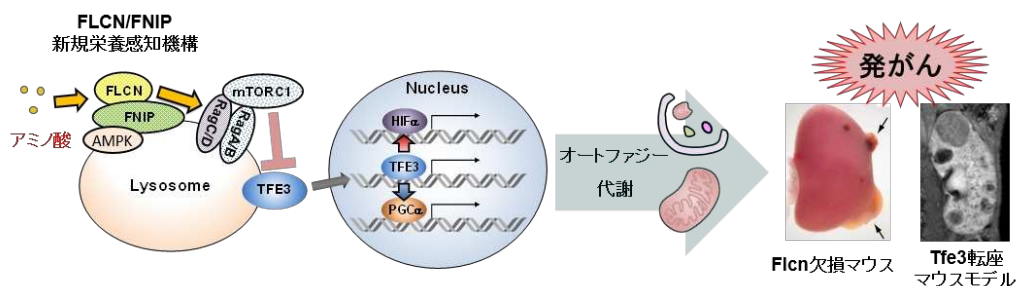
がんの発生・進展におけるmTOR・オートファジー・代謝制御軸の役割は、これまで多くの研究がなされて来た。しかしこのmTOR・オートファジー・代謝制御軸の上流シグナルとその発がんにおける役割の全貌は未解明で、そこががんの理解と克服への手掛かりがある。

馬場は、がん抑制遺伝子産物FLCN/FNIP複合体がライソソーム上に存在し、新規栄養感知機構として機能するとともに、mTORC1を介してオートファジーや代謝制御のマスターレギュレータである転写因子TFE3/TFEBの活性を制御する事を、これまでの一連の研究で明らかにして来た。Flcn欠損マウスはTfe3の活性化と共に腎上皮細胞の異常増殖を引き起こす。また、転座によるTfe3の恒常活性化が、ヒトと同様に腎癌を引き起こす事をマウスモデルを作製して明らかにして来た。

本研究は、馬場がこれまで一貫して研究してきたFLCN/FNIP栄養感知機構を軸に「mTOR」「オートファジー」「代謝」を一元的に捉え、発がん・がんの進展機構をこれまでになかったアプローチから紐解く。

### 【研究概要】

分子生物学、細胞生物学、マウス遺伝学を駆使して研究を推進



- ・ ライソソーム栄養感知の分子機構解明
- ・ FLCN/FNIP蛋白質間相互作用を標的とした創薬研究
- ・ 栄養感知機構としてのライソソーム・オートファゴソームの選択性決定機構解明
- ・ TFE3の異常活性化とHIF1 $\alpha$ 、PGC1 $\alpha$ を介した代謝リプログラミングと発がん機構解明
- ・ 栄養感知と選択的オートファジーの分子機構、その破綻による代謝リプログラミングと発がん機構解明

## ▶ 提供できる技術

- ・ FLCN-FNIP関連遺伝子改変マウス (Flcnf/f, Flcnd/+, Fnp1d/d, Fnp2d/d, Fnp1f/f Fnp2f/f)
- ・ 融合TFE3遺伝子発現誘導による腎癌発がん遺伝子改変マウス (Isl-PRCC-TFE3/KSP-Cre)
- ・ FLCN欠損ヒトiPS細胞株と各種FLCN発現誘導FLCN欠損細胞株
- ・ ヒトiPS細胞株からのin vitroネフロン誘導
- ・ 腎癌マウスモデルを用いた薬剤候補の評価

## ▶ 参考資料

- ・ Nat Commun. 2020 Dec 9;11(1):6314
- ・ Cell Rep. 2020 Feb 11;30(6):1823-1834.e5.
- ・ Mol Cancer Res. 2019 Aug;17(8):1613-1626.
- ・ Hum Mol Genet. 2017 Jan 15;26(2):354-366.
- ・ Proc Natl Acad Sci USA. 2015 Mar 31;112(13):E1624-31.
- ・ J Natl Cancer Inst. 2008 Jan 16;100(2):140-54.
- ・ Proc Natl Acad Sci USA. 2006 Oct 17;103(42):15552-7.

## ▶ キーワード

mTOR オートファジー 代謝 栄養 腎癌 ミトコンドリア ライソソーム autophagy metabolism nutrition kidney cancer mitochondria lysosome 総合生物 実験動物学 実験動物学