

乳がんの悪性度を決める代謝バランス

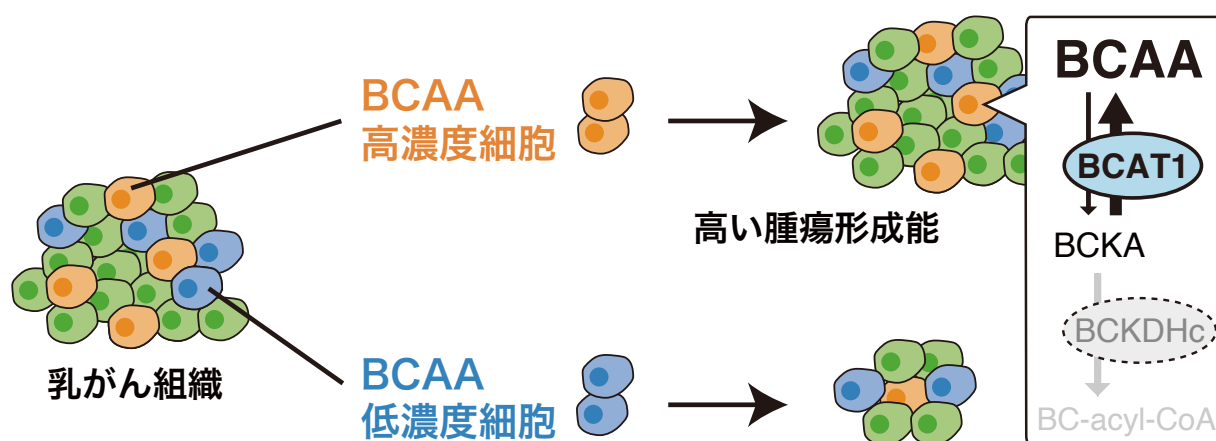
—細胞内 BCAA 濃度によるがん幹細胞の制御—

概要

がん組織の中には、自分自身を複製して腫瘍を新たに作り出す「がん幹細胞」が一部存在し、がんの再発や転移の原因になると考えられています。京都大学医生物学研究所 松浦顕教 助教らの研究グループは、有効な治療薬の少ないトリプルネガティブ乳がん（TNBC）において、分岐鎖アミノ酸（BCAA）という栄養素の代謝が、がん幹細胞の性質を左右していることを明らかにしました。

研究グループは、生きた細胞 1 個ごとに BCAA 濃度を測れるバイオセンサー「OLIVe」を用い、がん組織の中で細胞ごとに BCAA 濃度が大きく異なること、そして BCAA 濃度の高い細胞にがん幹細胞が多く含まれることを発見しました。さらに、BCAA を作る酵素 BCAT1 の働きが強まる一方、BCAA を分解する働きが弱まることで高い BCAA 濃度が保たれ、これが悪性度を高めていることを突き止めました。

本成果は、細胞内の BCAA 代謝を標的とする新しい乳がん治療の可能性を示すものです。本研究成果は、2026 年 7 月 8 日に米国の国際学術誌「*Cell Reports*」にオンライン掲載されました。



本研究の概略図：claudin-low 型のトリプルネガティブ乳がん細胞は BCAA 代謝に高い依存性を示し、腫瘍組織の内部では細胞ごとに異なる BCAA 濃度を示す不均一性がみられました。BCAA バイオセンサーの OLIVe によって BCAA 濃度の高い細胞と低い細胞を分離することで、BCAA 濃度が高い細胞は高い腫瘍形成性を有することを示しました。BCAA 濃度が高い細胞では、BCKA から BCAA の生合成が亢進しており、その代謝変化に BCAT1 の発現上昇と、下流の BCKDH 複合体の抑制が関与することが分かりました。（作成者：松浦 顕教）

1. 背景

がん組織の形成には、腫瘍形成能を有する「がん幹細胞」(注 1) の存在が重要な役割を担っています。がん幹細胞はがんの転移や再発とも密接な関係にあるため、この細胞がどのように維持されているのか理解することは効果的ながん治療法の開発に不可欠です。がん幹細胞が維持される仕組みには、発がん遺伝子の変異だけでなく、細胞内の代謝の変化が関わっていることがわかってきました。分岐鎖アミノ酸 (BCAA: バリン、ロイシン、イソロイシンの 3 種類) (注 2) はタンパク質合成の材料になるだけでなく、細胞の増殖や分化を制御するシグナル伝達因子としても働きます。近年、この BCAA 代謝の変化が、白血病や脳腫瘍、肺がん、膵臓がんなど、さまざまながんの悪性化に関わることがわかってきました。乳がんでも、患者の血液やがん組織で BCAA が増えていることが報告されています。しかし、がん細胞内の BCAA が、実際にがん細胞の性質をどのように左右しているのかはよくわかっていませんでした。

トリプルネガティブ乳がん (TNBC) (注 3) は、乳がんの中でも有効な分子標的薬が少なく、治療の難しい悪性度が高いタイプです。本研究では、この TNBC におけるがん幹細胞制御の仕組みを、一細胞のレベルで理解することを目指しました。

2. 研究手法・成果

これまで、細胞内の BCAA 量を高精度に測るには、細胞をすりつぶし、少なくとも数万個以上の細胞を集める必要があり、生きた細胞を 1 個ずつ調べることはできませんでした。本研究では、細胞内の BCAA 濃度を蛍光の変化として捉えられるバイオセンサー「OLIVe (optical biosensor for leucine-isoleucine-valine)」(注 4) を用い、生きたがん細胞 1 個ごとの BCAA 濃度を可視化しました。

その結果、マウスに形成されたがん組織の中では、細胞内の BCAA 濃度が細胞ごとに大きく異なっていることが分かりました。そして、BCAA 濃度の高い細胞であるほど、腫瘍を新たに作り出す能力、つまりがん幹細胞としての性質を有する細胞が多く存在することを突き止めました。さらにその仕組みとして、claudin-low 型 (注 5) の TNBC 細胞では、BCAT1 (注 6) という代謝酵素の働きで分岐鎖ケト酸 (BCKA) (注 7) から BCAA を作り出し、腫瘍の増殖を支えていることを明らかにしました。実際、BCAT1 の働きを抑えると腫瘍形成が抑制され、ヒトでは BCAT1 が多い乳がん患者ほど予後が悪いことも分かりました。一方で、BCAA を分解する酵素複合体 BCKDHC (注 8) は、BCAA 濃度の高い細胞での発現が逆に抑えられており、これを再び働かせるとがん細胞の増殖が抑えられました。つまり、「BCAA を作る働きを強め、分解する働きを弱める」という代謝のバランスが、TNBC の悪性度とがん幹細胞性を生み出す要因であることがわかりました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究は、有効な治療薬の乏しいトリプルネガティブ乳がんに対して、細胞内代謝を標的とする新しい治療法の可能性を示すものです。BCAA を作る酵素を抑える薬と、BCAA を壊す酵素の働きを回復させる薬を組み合わせることで、悪性度の高いがん細胞を効果的に抑えられる可能性があります。また、細胞内の BCAA 濃度が、がん幹細胞を見分ける新たな目印になり得ることも示されました。

一方で、今回の成果の多くはがん細胞の培養株を用いた解析であり、乳がん患者から採取した細胞での検証は今後の課題です。また、BCAA 濃度の違いがどのようなメカニズムを通じてがん幹細胞の性質を左右するのかは、未解明です。加えて、生体内での BCAA 濃度の測定は現状では相対的な比較にとどまるため、今後は絶対的な濃度を測れる新しいイメージング技術に対応したバイオセンサーの開発を進め、より正確な理解を目指します。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、京都大学医生物学研究所を中心に、東京大学、千葉大学、国際医療福祉大学、京都大学化学研究所・工学研究科、ジョージア大学、株式会社 Hacarus などとの共同研究として実施されました。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 (JSPS 科研費 19K05691、22K07188、17K20148、21H05048、24H00051、24K22069)、日本医療研究開発機構 (AMED、JP23jm0210106)、科学技術振興機構 (JST、JPMJMS2022、JPMJCR2572)、金原一郎記念医学医療振興財団、東京生化学研究会、内藤記念科学振興財団、興和生命科学振興財団、医生物学研究所研究助成、京都大学 SPIRIT2 2024、京都大学いしずえ 2025 の支援を受けて行われました。また、京都大学の KULIC、MRSC/iSAL の共用施設は、それぞれ科研費 JP22H04926 「ABiS」 および AMED JP22ama121034 の支援を受けています。

<用語解説>

注 1 がん幹細胞：がん組織の中でわずかに存在し、自分自身を複製しながら新しいがん組織を作り出す能力を持つがん細胞。がんの再発や治療抵抗性の原因になると考えられています。

注 2 分岐鎖アミノ酸 (BCAA)：branched-chain amino acid。バリン、ロイシン、イソロイシンの 3 種類のアミノ酸の総称。哺乳類では体内で作ることができず食事から摂取する必要がある必須アミノ酸です。

注 3 トリプルネガティブ乳がん (TNBC)：乳がんの治療標的となる 3 つの分子 (エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、HER2) をいずれもほとんど持たない乳がん。有効な分子標的薬が少なく、治療が難しいタイプです。

注 4 OLIVE (オリーブ)：正式名称は optical biosensor for leucine-isoleucine-valine。細胞内の BCAA 濃度に応じて光の性質が変化する遺伝子コード型バイオセンサー。生きた細胞を 1 個ずつ、壊さずに細胞内の BCAA 濃度を測ることができます。

注 5 claudin-low 型：細胞どうしをつなぐタンパク質「クローディン」の発現が低い乳がんのタイプ。幹細胞のような性質を持つ遺伝子が多く働いており、間葉系細胞の性質を示します。

注 6 BCAT1：分岐鎖ケト酸 (BCKA) から BCAA を作り出す反応を担う酵素。本研究では、claudin-low 型 TNBC で多く働き、腫瘍の増殖を支えていることが分かりました。

注 7 分岐鎖ケト酸 (BCKA)：branched-chain keto acid。BCAA が変換されてできるケト酸で、BCAA との間で相互に作り替えられます。BCAT1 は BCKA から BCAA を作る反応を、BCKDHC は BCKA を分解する反応を担い、両者のバランスが細胞内の BCAA 量を決めます。

注 8 BCKDHC (分岐鎖ケト酸脱水素酵素複合体)：分岐鎖ケト酸 (BCKA) を代謝変換する酵素の複合体。本研究の TNBC では働きが抑えられており、これを再び働かせるとがん細胞の増殖が抑えられました。

<論文タイトルと著者>

タイトル：Distinct metabolic dependency on BCAA defines cancer stemness and malignancy in human triple-negative breast cancer

分岐鎖アミノ酸への代謝依存性がヒトトリプルネガティブ乳がんのがん幹細胞性と悪性度を規定する

著者：Kenkyo Matsuura, Ririko Shinonaga, Mizuki Yamamoto, Yoshiki Yamamoto, Hsin Chen, Ayaka Maeno, Kayo Okuda, Haruki Inoue, Sota Imotani, John Glushka, Koji Miki, Yukako Watanabe, Mamoru Takada, Hironori Kaji, Jun-ichiro Inoue, Ayuna Hattori, Hiromi Imamura, Takahiro Ito

掲載誌：Cell Reports Volume 45, Issue 7, 28 July 2026, 117630 DOI：10.1016/j.celrep.2026.117630