

研究区分		一般共同研究
研究課題		細胞外フラックス測定機器を用いたがん幹細胞特異的代謝様式の解明
研究代表者	所属・職名・氏名	京都大学大学院農学研究科・教授・河田照雄
研究分担者	所属・職名・氏名	京都大学大学院農学研究科・助教・高橋信之
	所属・職名・氏名	京都大学大学院農学研究科・助教・後藤剛
受入担当教員	職名・氏名	教授・高橋智聡
【研究目的】	<p>申請者らは、脂肪細胞分化における核内受容体の機能研究を通して、食品に含まれる天然化合物から、核内受容体 PPAR<math>\alpha/\gamma</math>の活性化を介して細胞内脂質代謝を調節するものを見いだしてきた。最近、PML-PPAR<math>\gamma</math>-FAO (脂肪酸化) 経路が、幹細胞性を維持するために必要であることが明らかになっている。これらの知見は、食品中の天然物化合物が有用な創薬資源になり得ることを示唆する。本研究では、高橋教授のグループで開発されている pRB 追加欠損によってがん幹細胞様の挙動を誘導するモデルを用い、がん幹細胞に特異的な脂質代謝プロファイルの解析を行う。本共同研究により、がん幹細胞に特徴的な脂質代謝様式を明らかにし、これに関わる分子を標的にする天然化合物を見出すことを目指す。</p>	
【研究内容・成果】	<p>p53 ノックアウトマウス由来軟部腫瘍細胞において pRB を追加欠損することによって誘導するがん幹細胞モデル細胞において、脂肪酸代謝を詳細に解析し、幹細胞性維持に関わる分子の特定を試みた。特に、脂肪酸合成に至る中心炭素代謝経路に重点を置き、研究を進めた。</p> <p>中心炭素代謝とは、解糖系、グルタミン代謝経路、TCA 回路の総称であり、脂肪酸合成に必要な Acetyl-CoA を供給する。一方、幹細胞では脂肪酸酸化が Acetyl-CoA の主要な供給源となるといふ知見が得られていることから、中心炭素代謝を介した Acetyl-CoA 量が抑制されていると推測した。そこで、本モデル細胞における中心炭素代謝を解析した。我々が解析したがん幹細胞モデルでは、細胞外へ放出される乳酸量、ミトコンドリアの酸素消費量が顕著に減少すること、そして、新規合成された脂肪酸量も減少することが判明した。さらに、グルコース由来の炭素が新規合成脂肪酸へ取り込まれる率が低下していたが、グルタミン由来の炭素に関しては変化が無いことが明らかになった。これらのことから、我々の解析したがん幹細胞モデルにおいては、新規脂肪酸合成が抑制されていると同時に、炭素供給源がグルコースからグルタミンへシフトしていることが示唆された。そこで、中心炭素代謝に関連する遺伝子発現を全 RNA シーケンスで解析した。その結果、解糖系の分子の 1 つである Phosphoglycerate mutase 2 (Pgam2) の発現が、がん幹細胞で顕著に低下していることが判明した。</p> <p>次に、Pgam2 は解糖系の 1 分子であることから、Pgam2 の代謝調節機能とその発現低下の生理的意義を明らかにすることを試みた。本モデル細胞において Pgam2 を過剰発現させると、新規合成脂肪酸へのグルコースの取り込みが回復した。また、浮遊培養条件下でのスフェア形成が抑制されることが判明した。さらに、Pgam2 の過剰発現により、B6 マウスへの同所・同種移植における腫瘍形成が抑制されることが判明した。</p> <p>以上の研究により、がん幹細胞の中心炭素代謝および脂肪酸代謝が Pgam2 の発現を介して調節されており、Pgam2 は、がん幹細胞の機能調節に必須であることが明らかになった。</p>	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	なし
	【その他特筆事項】	なし