

研究区分	特定共同研究	
研究課題	がん幹細胞制御を目指した癌抑制遺伝子 p53-Rb ネットワークによる細胞内代謝・脂質代謝調節における基盤的研究	
研究代表者	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・准教授・田中知明
研究分担者	所属・職名・氏名	Columbia University・教授・Carol Prives
	所属・職名・氏名	千葉大学大学院医学研究院・助教・鈴木佐和子
	所属・職名・氏名	金沢大学がん進展制御研究所・助教・北嶋俊輔
	所属・職名・氏名	金沢大学がん進展制御研究所・博士研究員・河野晋
	所属・職名・氏名	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科・大学院生・吉田晶代
受入担当教員	職名・氏名	教授・高橋智聡
【研究目的】	癌抑制遺伝子産物 p53 や Rb の新たな側面として、ROS・エネルギー代謝調節など細胞の恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかにされつつあり、細胞老化や核初期化に関わるエピゲノム制御機能などの多彩な生理作用と密接にクロストークしていることがわかってきた。今回、高速シーケンサーによるゲノムワイドの情報と p53/Rb の KO マウスモデルや Rb のコレステロール合成経路とイソプレノイドに関する知見を融合し、癌抑制遺伝子 p53-Rb ネットワークによる細胞内代謝・脂質代謝調節を明らかにし、創薬基盤構築とがん幹細胞制御の共通分子基盤の解明を目的とした。	
【研究内容・成果】	次世代型シーケンサーによるヒト ES/iPS に特異的に発現する p53 依存的な non-coding RNA を含めた転写産物のエピジェネティクス・トランスクリプトーム制御の解析を行った。その結果、iPS と ES に共通する linc RNA 候補が 1292 遺伝子検出された。たんぱく質をコードしない長鎖の RNA (linc RNA) は、クロマチン制御や核内構造体の構成を介して、癌の転移や悪性化に関係しているばかりでなく、幹細胞性の機能維持や核リプログラミングにおける iPS 樹立効率や性質に重要な役割を果たすことが示唆されている。また、IPA によるシグナル解析において、p53 と Rb のクロストークによる代謝制御の基盤的研究については、ROS・エネルギー代謝調節など細胞の恒常性維持に重要な役割を果たし、幹細胞性/がん幹細胞性制御と密接に関わる事が判明した。実際のメタボローム解析では、ES/iPS 細胞において、脂質合成系の亢進、グルタミン代謝の亢進、ミトコンドリア活性の低下が認められ、細胞内代謝という視点から、がん非常に似た形質を有することを見出した。興味深いことに、ES/iPS 細胞では、p53 経路と Rb 経路の顕著な抑制を認め、Rb の標的としてすでに特定されていたメバロン酸経路および脂肪酸合成経路に加えて、p53 欠損背景における Rb 不活性化により、解糖系およびヘキソースアミン経路、グルタミン代謝に関与する種々の代謝関連遺伝子群が変動することを明らかにした。p53KO マウス由来の腫瘍を用いた検討では、Rb 経路をサイレンシングすると、がん幹細胞様の形質を引き起すだけでなく、ES/iPS と同様の代謝変化が生じ、中でもグルタミン代謝が重要である可能性を見出した。実際、グルタミントランスポーター (Slc1a5) の発現やグルタミン代謝酵素群の発現が亢進しており、放射性標識グルタミン誘導体を用いた解析により、実際にグルタミン取り込み量の亢進が観察された。これは、マウスのがん幹細胞様の in vitro モデルや ES/iPS 細胞の両方で観察された現象である。これらの結果は、グルタミン代謝が、がん幹細胞・ES/iPS の接点で機能する共通の代謝制御の重要な経路であることを示唆しており、新規の創薬シーズ開発や解析技術開発につながり、更なる解析が必要であると考えられた。	
【成果等】	<p>【主な論文発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> Hosokawa, H., Tanaka, T., Kato M., Tohyama H., Hanazawa A., Tamaki Y., Hirahara K., Sakikawa I., Morita A., Nagira M., Suzuki, Y. and Nakayama, T. Gata3/Ruvb12 complex regulates T helper 2 cell proliferation via repression of Cdkn2c expression. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 110 (46):18626-18631. (2013) (査読有) Hosokawa, H., Tanaka, T. (*Co-first author), Suzuki, Y., Iwamura, C., Ohkubo, S., Endoh, K., Kato, M., Nakayama, T. Functionally distinct Gata3/Chd4 complexes coordinately establish T helper 2 (Th2) cell identity. <i>Proc Natl Acad Sci U S A.</i> 110 (12):4691-4696. (2013) (査読有) Tanaka, T. Regulation of cell metabolism by tumor suppressor p53 and its concern in cancer and lifestyle-related disease. <i>Chiba Medical Journal</i>, 89 (1): 15-20 (2013) (査読有) 田中知明, 横手幸太郎. エピジェネティクスと老化. <i>BIO Clinica.</i> 29:19-23 (2013) <p>【学会発表】</p> <ol style="list-style-type: none"> 鈴木佐和子、田中知明、横手幸太郎 (2013) 癌抑制遺伝子 p53 によるグルタミン代謝調節作用の新局面と癌・生活習慣病における役割。第 86 回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム 3 若手研究者シンポジウム、4 月 25 日、仙台。 田中知明 (2013) ES/iPS 細胞における転写因子解析と p53 によるグルタミン代謝調節と ROS 制御機構。第 86 回日本内分泌学会学術総会、4 月 27 日、仙台。 <p>【その他特筆事項】 なし</p>	