

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 令和元年 11 月 20 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 発表者 宮本 順一郎 |
| 【Journal】<br><i>Cell Report</i> , <b>2019</b> , 29, 89-103.e7                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |            |
| 【Title】<br>Phosphoethanolamine Accumulation Protects Cancer Cells under Glutamine Starvation through Downregulation of PCYT2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |            |
| 【Affiliation & Authors】<br>The University of Tokyo<br>Tuyoshi Osawa <i>et al.</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |            |
| 【Abstract】<br><p>固形癌では血管新生が追い付かず、十分に血液が行き渡らない領域が存在する。そこでは低酸素状態や栄養飢餓状態などの微小環境が発生し、がん細胞の代謝や腫瘍の進行に影響を与えている。がん細胞は解糖系の代替として、グルタミンを基質とした TCA 回路を主なエネルギー源とすることで栄養飢餓状態への耐性を持つ。しかし、グルタミン欠乏を含む栄養飢餓環境においても腫瘍が進行することが報告されており、栄養飢餓耐性機構については不明な部分が多い。そこで筆者らは、がん微小環境を模倣した条件で培養したがん細胞株 (HeLa, T98G, MCF7, A431, HepG2) や C57B/6 マウス B16 細胞移植モデルにおけるメタボローム解析により、栄養飢餓時に特異的な代謝経路の特定を試みた。栄養飢餓条件で培養した細胞およびマウス移植モデルより摘出した組織をキャピラリー電気泳動-質量分析 (CE-MS) で分析したところ、細胞膜成分 phosphatidylethanolamine (PE) の前駆体である phosphoethanolamine (PEtn) の蓄積が確認された。そこで PEtn の腫瘍成長への影響を評価するため、栄養飢餓条件の HeLa 細胞に PEtn を添加したところ、細胞増殖率が増加した。また、マウス移植モデルに対する PEtn の腹腔内投与は腫瘍の成長を促進させた。PEtn 蓄積のメカニズム解明のために、栄養飢餓状態の HeLa 細胞における PE 生合成関連酵素の発現量を Western blot 法で評価したところ、PEtn を基質とする酵素 ethanolamine-phosphate cytidylyltransferase 2 (PCYT2) の発現量低下が確認された。また、siRNA 添加による PCYT2 ノックダウン HeLa 細胞のマウス移植モデルでは、通常の HeLa 細胞マウス移植モデルと比較して腫瘍の成長が促進された。PEtn 蓄積を引き起こす要因の特定のため、培地含有栄養素の単独添加時の HeLa 細胞において、PCYT2 の mRNA 発現量をリアルタイム PCR 法で測定した。その結果、グルタミン添加時でのみ PCYT2 mRNA の発現量が劇的に増加したことから、PCYT2 の発現量はグルタミンによって制御されることが示唆された。以上の結果より、グルタミン欠乏時のがん細胞は PCYT2 の発現減少により PEtn を蓄積させ、腫瘍の進行を促進させることを明らかにした。本研究はグルタミン応答性のこれらの分子が癌治療の新たな標的となる可能性を示した。</p> |            |