

解禁日時:平成 30 年 2 月 7 日(木)午後 2 時 5 分(日本時間)

## プレス通知資料 (研究成果)



国立大学法人  
東京医科歯科大学

報道関係各位

平成 30 年 2 月 7 日  
国立大学法人 東京医科歯科大学

### 「がんが異常なエネルギー代謝を引き起こす新しい分子機構の同定」 — がん性代謝を制御する新たな治療戦略への期待—

#### 【ポイント】

- がん細胞内では極度に解糖系\*<sup>1</sup>に依存した異常なエネルギー代謝がしばしば起きています。
- このがん性代謝を引き起こす分子機構として、新たにピルビン酸脱水素酵素\*<sup>2</sup> PDH-E1 $\beta$ の発現減少を見出しました。
- 乳がん細胞の PDH-E1 $\beta$ を人為的に発現低下させたところ、解糖系に高度に依存したエネルギー代謝を示しました。
- この細胞をマウスに移植したところ、腫瘍の増殖能力が低下していることが明らかになりました。

東京医科歯科大学 難治疾患研究所 フロンティア研究室 低酸素生物学の中山 恒准教授、與那城亮助教らの研究グループは、東京大学医学系研究科 武田憲彦特任講師らとの共同研究で、がんのエネルギー代謝に関わる新たな分子機構をつきとめました。この研究は文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「酸素生物学」ならびに武田科学振興財団などの支援のもとでおこなわれたもので、その研究成果は、国際科学誌 Cancer Research(キャンサー リサーチ)に、2018 年 2 月 7 日午前 0 時 5 分(米国東部時間)にオンライン版で発表されます。

#### 【研究の背景】

がん細胞においては、そのエネルギー産生を解糖系に高度に依存した異常な代謝様式がしばしば認められます。このような代謝様式は本来、細胞が低酸素環境におかれた時に引き起こされるものですが、がんでは通常酸素環境においても認められ、その分子機構はこれまで明らかではありませんでした。本研究では、この疑問に答えるために、細胞の主たるエネルギー産生過程「解糖系—TCA 回路—電子伝達系」\*<sup>3</sup>の中で、解糖系と TCA 回路を結びつける働きをしているピルビン酸脱水素酵素 PDH に着目した解析を行いました。

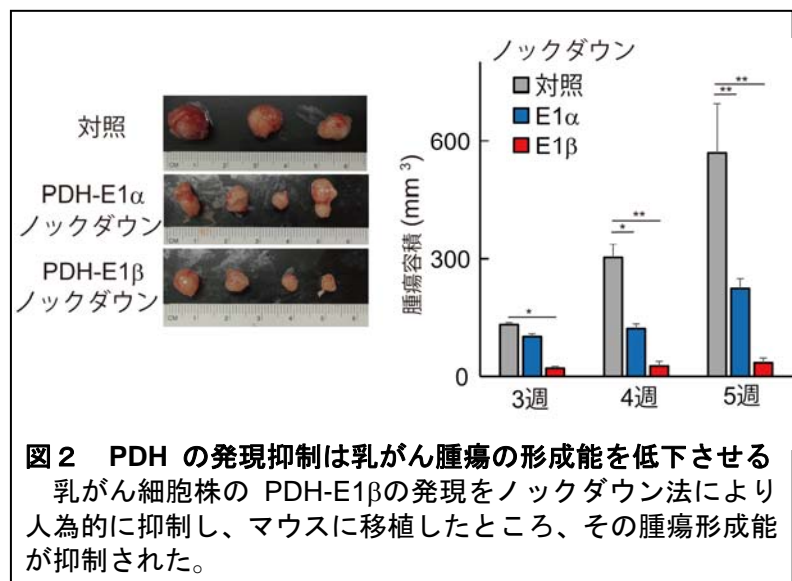
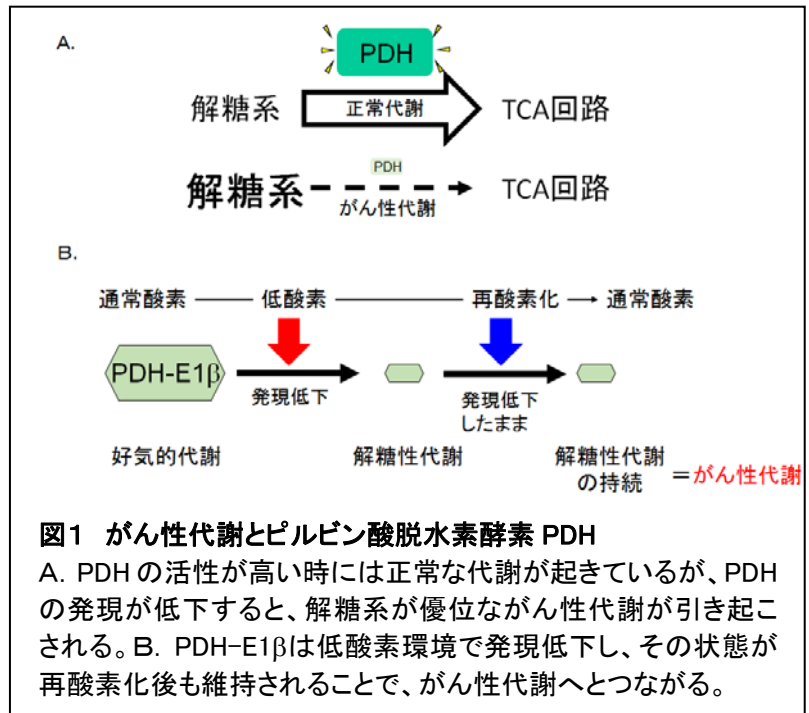
## 【研究成果の概要】

研究グループは、がん細胞を低酸素環境で継続的に培養したところ、PDH複合体のサブユニットの一つ PDH-E1βの発現が低下することを新たに見出しました。この発現低下には、mRNA の発現減少と、ミトコンドリアプロテアーゼを介したタンパク質分解が関与していることが判明しました。継続的な低酸素培養で引き起こされた PDH-E1βの発現低下は、その後の再酸素化により通常酸素環境に戻った後も持続しており、このことで通常酸素環境においても解糖系に依存したエネルギー代謝が引き起こされることが判明しました(図1)。さら

に、PDH-E1βを shRNA を用いて人為的に発現低下(ノックダウン)させたところ、細胞の酸素消費量が低下し、乳酸産生が亢進するという典型的ながん性代謝の表現型を示しました。このことから、PDH の発現低下ががん性代謝を形成するのに重要な役割を担っていることが明らかになりました。これに加えて、PDH-E1βをノックダウンした乳がん細胞をヌードマウスに移植したところ、対照群と比べて腫瘍形成能が著しく低下していることが判明しました(図2)。このことから、解糖系に極度に依存したエネルギー代謝のみしか利用できないがん細胞では、腫瘍を効率的に形成できないことが明らかになりました。したがって、PDH-E1βの発現・活性を強固に抑制することで、乳がん細胞の腫瘍形成を効果的に抑制できる可能性が示唆されます。

## 【研究成果の意義】

がん細胞内では、細胞の様々な代謝機構が改変されていることが近年次々と明らかにされています。このことで、がん細胞は増殖や生存に好都合な状態を形成しているものと考えられます。本研究は、一つの代謝酵素 PDH の発現ががん性代謝を規定するのに重要な働きをしていることを示したものであり、今後はPDHを標的とした新規のがん治療戦略にも結びつく可能性を秘めています。



## 【用語説明】

- \*1 解糖系:ブドウ糖(グルコース)をピルビン酸へと変換する過程でエネルギー源となる ATP を産生する、細胞内のエネルギー代謝の仕組み。
- \*2 ピルビン酸脱水素酵素:解糖系の最終産物であるピルビン酸からアセチル CoAを作る働きをする酵素。この酵素は、酸素を利用せずに ATP 産生を行う解糖系(前項 \*1)と酸素を利用してより効率的な ATP 産生を行う TCA 回路—電子伝達系をつなぐ働きをする。
- \*3 解糖系—TCA 回路—電子伝達系:グルコースを利用してエネルギー(ATP)を産生する細胞内の主要なエネルギー代謝経路。

## 【論文情報】

掲載誌: Cancer Research

論文タイトル: Pyruvate dehydrogenase PDH-E1 $\beta$  controls tumor progression by altering the metabolic status of cancer cells

## 【問い合わせ先】

### <研究に関すること>

東京医科歯科大学 難治疾患研究所  
フロンティア研究室 低酸素生物学 中山 恒(ナカヤマ コウ)  
TEL:03-5803- 4815 FAX:03-5803- 4815  
E-mail:nakayama.mtt@mri.tmd.ac.jp

### <報道に関すること>

東京医科歯科大学 総務部総務秘書課広報係  
〒113-8510 東京都文京区湯島 1-5-45  
TEL:03-5803-5833 FAX:03-5803-0272  
E-mail:kouhou.adm@tmd.ac.jp