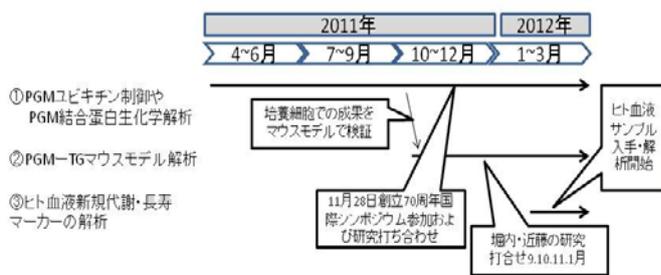


課題番号 3

ストレス老化シグナルによる解糖系代謝調節の誘導する癌化 バリアー形成機構の解明

[1] 組織

代表者：近藤祥司
(京都大学医学研究科加齢医学講座(老年内科))
対応者：堀内久徳教授
(東北大学加齢医学研究所基礎加齢研究分野)
分担者：三河拓己 (近藤祥司と同じ)
豊田将 (同上)
研究費：物件費22万3千円, 旅費7万7千円



[2] 研究経過

細胞老化研究を通じた、癌研究とその臨床応用開発は、近年ますますその重要性を増している。近年、細胞老化の分野では、テロメア非依存的細胞老化が注目され、ストレス老化の名前で知られる。近藤は、この10年間、ストレス老化研究に従事し、細胞老化抑制遺伝子として解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼ PGM のクローニングに成功し、解糖系代謝シフトの観点から廊下研究に取り組んできた。奇しくも、癌では解糖系が亢進する現象が古くよりワールブルグ効果の名前で知られており、以前より注目されていたが、その原因・詳細は謎が多かった。本研究では、PGM や解糖系代謝に焦点を絞り、その上流・下流の新規分子機構解明を目的として研究を行なった。以下、研究活動状況の概要を記す。堀内教授の研究室は、長年の経験に裏打ちされた生化学的技術のノウハウを得意とする。よって、我々のもつ PGMcDNA プラスミド、PGM 抗体などを利用し、PGM のユビキチン化の解明を目指した。さらに PGM-TG マウスを利用した PGM の個体効果の検証も目指した。その間、平成23年9月、10月、11月、平成24年1月に研究打ち合わせを、近藤および堀内の間で、京都にて繰り返した。研究員三河拓己は、平成23年11月28日(月)、29日(火)東北大学加齢医学研究所 創立70周年記念国際シンポジウムにも参加し、研究打ち合わせを、堀内教授と行なった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果

本年度は、以下に示す研究成果を得た。
まず第1に、我々のもつ PGM 研究のノウハウやリ

エージェント (cDNA プラスミドや PGM 抗体など) と堀内教授のもつ生化学的ノウハウを生かして、PGM のユビキチン化機構の詳細の解明において、直接結合蛋白である UBLX1 のクローニング、その結合形式、ユビキチン化における意義の解明などの成果が得られた。これらは、論文発表としてまとめる予定である。

第2に、PGM とは別に、新規代謝・長寿マーカー検索に関し、堀内教授との共同により、400名以上の成人血液サンプル獲得に成功した。これを材料とし、現在解析進行中である。これら、堀内教授の尽力の大きな貢献であり、この共同研究の成果の一つである。

第3に、近藤の作った PGM-TG マウスにおける表現系解析も、現在共同で実行中である。この成果には少し時間がかかるが、将来的な発展が期待できるマウスモデルであるので、この点でも共同研究を続ける予定である。

(3-2) 波及効果と発展性など

本共同研究は、学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、京都大学流動プロジェクト (近藤が現在請中) に発展した。近藤は、その成果を平成23年10月に沖縄国際ワークショップにて発表した。近藤祥司ラボは、この一年間で、研究員が3名から10名へと飛躍的に増加し、その中心メンバーであるポスドク三河君は、東北出身という点もあり、堀内ラボとの緊密な連携の要の人材へと育ちつつある。また、本共同研究で明らかになった新規老化マーカー探索の成果は、代謝シフトによる寿命制御という新しい研究領域の開拓 (萌芽的研究の発見) に結びつき、今後の発展が期待されている。

[4] 成果資料

- 1) Hirofumi Kiyokawa, Shigeo Muro, Tsuyoshi Oguma, Susumu Sato, Naoya Tanabe, Tamaki Takahashi, Megumi Kudo, Daisuke Kinose, Hiroshi Kondoh, Takeshi Kubo, Yuma Hoshino, Emiko Ogawa, Toyohiro Hirai, and Michiaki Mishima Journal Of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2012 in press
- 2) Shiho Kitaoka, Hiroshi Kondoh, Haruhisa Inoue Induced pluripotent stem cell technology for the study of neurodegenerative diseases 2012 in press
- 3) Masafumi Inomata, Hiroshi Kondo, Yohei Kono, Takahiro Hiratsuka, and Seigo Kitano Predictive biomarkers and molecular targeting therapy in colorectal cancer 2012 in press
- 4) Mihoko Ogita, Hajime Takechi, Atsuko Kokuryu, Hiroshi Kondoh, Yoshiyuki Hamakawa, and Hidenori Arai Association of clinical judgment of nurses on cognitive function with mini-mental state examination in elderly inpatients Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics 2012 in press
- 5) Andrea Feliciano, Beatriz Sánchez-Sendra, Hiroshi Kondoh, and Matilde E. Leonart MicroRNAs Regulate Key Effector Pathways of Senescence. Journal of Aging Research 2011 1-11
- 6) 石飛 博之、三河 拓己、近藤 祥司 酸化ストレス—老化と疾病—「Hormone Frontier in Gynecology」第 74 号 vol19 No2 2012 年 6 月号「酸化ストレス」特集号
- 7) 近藤祥司 老化とはなにか — 生命科学の視点から 健康長寿辞典
- 8) 近藤祥司 老化はなぜ進むのか? 老化研究とアンチエイジング医療の取り組み 日本創傷・オストミー・失禁管理学会誌 2011 15 卷 4 号 (12 月刊行)
- 9) 近藤祥司、横出正之 老化と癌化の接点; 古くて新しい課題、ストレス老化シグナル 医学の歩み 2011
- 10) 近藤祥司 骨粗鬆症に随伴する疼痛にミ

ノドロン酸水和物 (ボノテオ) が劇的に奏効した 4 症例—他のビスフォスフォネート製剤からミノドロン酸水和物への切り替え効果— 新薬と臨床 2011 60 1375-1381