

細胞癌化に拮抗するストレス老化シグナルによる解糖系ホメオスタシス破綻機構の解明

[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)

津坂剛史 (同上)

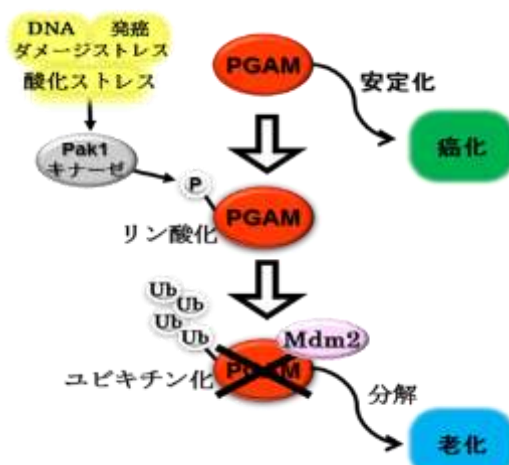
研究費：物件費 24 万 9110 円，旅費 5 万 890 円

[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 12 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 PGAM のクローニングに成功し、解糖系代謝シフトの観点から老化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、PGAM 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 PGAMcDNA プラスミド、PGAM 抗体などを利用し、PGAM のユビキチン化の解明を目指した。さらに我々の作成した PGAM-TG マウスも利用した。その間、平成 25 年 9 月、11 月、平成 26 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。また近藤は、平成 25 年 6 月 27 日東北大学加齢医学研究所にて、「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生体防御バリアー形成」のタイトルで招待講演させていただき、さらなる共同研究打ち合わせを、堀内教授と行なった。

[3] 成果

(3-1) 研究成果



最大の成果は、我々の PGAM のユビキチン化に関する論文が、国際的な評価も高い Journal of Cell Biology (インパクトファクター11 点) に受理され、掲載されたことである。

ストレス老化シグナルと呼ばれる、DNA 障害、発癌遺伝子活性化、酸化ストレスなどにより、PGAM は Pak1 キナーゼによるリン酸化修飾を受け、ユビキチン化によるタンパク分解へと繋がっていき、老化を加速させる。その際のユビキチンリガーゼは、驚いたことに、癌関連遺伝子である Mdm2 であった。Mdm2 は、癌抑制遺伝子 p53 の転写標的であり、p53 自身のユビキチンリガーゼとして従来知られていた。我々の報告は、史上初めて、Mdm2 が PGAM を通じて解糖系制御すること解明し、Mdm2 が癌抑制的にも働く可能性を示した点で、画期的であった。この論文はその新規性により、Journal of Cell Biology 当該号でも、In Focus の章で、特別に取り上げられる榮譽を受けた。

(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、具体的な成果も論文発表され、マスコミ (日刊工業新聞) にも取り上げられた。近藤祥司ラボは、研究員が 3 名から 11 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。解糖系代謝と老化の分子関連の解明は、将来性の高い未知の領域であり、今後の発展が期待される。

[4] 成果資料

- 1) T Mikawa, T Maruyama, K Okamoto, H Nakagama, ME LLeonart, T Tsusaka, K Hori, I Murakami, T Izumi, A Takaori-Kondo, M Yokode, G Peters, D Beach, and **H Kondoh**. Senescence-inducing stress promotes proteolysis of glycolytic enzyme phosphoglycerate mutase via ubiquitin ligase Mdm2. *Journal of Cell Biology* 2014 Mar 3;204(5):729-45. doi: 10.1083/jcb.201306149.
- 2) T Okamoto, M Mandai, N Matsumura, K Yamaguchi, **H Kondoh**, Y Amano, T Baba, J Hamanishi, K Abiko, K Kosaka, S K, Murphy, S Mori, I Konishi. Hepatocyte nuclear factor-1 β promotes glucose uptake & glycolysis in ovarian clear carcinoma. *Molecular carcinogenesis* 2013 Sep 17 DOI: 10.1002/mc.22072
- 3) AFeliciano;JCastellvi;AArtero-Castro;JALeal;C Romagosa;JHernández-Losa;VPeg;AFabra;FVidal; **HKondoh**;SR Cajal;ME. LLeonart. miR-125b act as a tumor suppressor in breast tumorigenesis via its novel direct targets ENPEP,CK2-<alpha>, CCNJ, and MEGF9. *PLoS One*. 2013 Oct 3;8(10):e76247. doi: 10.1371/journal.pone.0076247.
- 4) Okuda J, Niizuma S, Shioi T, Kato T, Inuzuka Y, Kawashima T, Tamaki Y, Kawamoto A, Tanada Y, Iwanaga Y, Narazaki M, Matsuda T, Adachi S, Soga T, Takemura G, **Kondoh H**, Kita T, Kimura T. Persistent overexpression of phosphoglycerate mutase, a glycolytic enzyme, modifies energy metabolism and reduces stress resistance of heart in mice. *PLoS One*. 2013 Aug 12;8(8):e72173. doi: 10.1371/journal.pone.0072173. eCollection 2013.
- 5) V Sosa, BC; T Moliné, BC; R Somoza, BC; R Paciucci,; **H Kondoh**,; M E. LLeonart, Oxidative stress and cancer: an overview *Ageing Research Reviews* 2012 12(1) ; p376—390 doi: **10.1016/j.arr.2012.10.004**.
- 6) Kitaoka S, **Kondoh H**, Inoue H. Induced Pluripotent Stem Cell Technology for the Study of Neurodegenerative Diseases. **Induced Stem Cells**, chapter I, Nova Science Publishers Inc, New York, p129-142. 2012
- 7) 伊藤健、**近藤祥司** 古くて新しい酸化ストレス老化仮説 *BioClinica 老化の分子生物学* 2014 Vol29 No1 p38-42
- 8) Romanas Chaleckis, Tomas Pluskal, 林武志、

近藤祥司、柳田充弘 「血液、血漿、赤血球のメタボローム解析」 *臨床血液* 2013 54: p 57-68