

解糖系代謝リポグラミングによる老化から 癌化への転換機構の解明

[1] 組織

代表者：近藤祥司
(京都大学大学院医学系研究科)
対応者：堀内久徳
(東北大学加齢医学研究所)
分担者：
三河拓巳
(京都大学大学院医学系研究科)

研究費：物件費 10 万円

[2] 研究経過

細胞老化、引いては個体老化は、様々な加齢性生活習慣病（動脈硬化、肝臓障害、糖尿病、高脂血症、骨粗鬆症、発癌等）の一因と考えられ、近年ますますその重要性を増している。本共同研究では、解糖系代謝酵素ホスホグリセリン酸ムターゼ PGAM に注目し、老化や癌化に対する効果を解明することを目的として研究を行った。

以下、研究活動状況の概要を記す。

我々は、PGAM結合蛋白のクローニングを通じて、PGAM 制御機構の解明を目指した。生化学的手法に関し、専門家である堀内教授のアドバイスを随時いただき、まず、脱アセチル化制御に注目した。なぜならば、PGAMは転写レベルの制御に乏しい解糖系酵素であり、近年、我々もPGAMの転写後制御として、ユビキチンリガーゼMdm2 によるユビキチン分解制御を報告したからだ（三河他、JCB 2014）。

我々は老化研究で最近注目されているサーチュインという脱アセチル化酵素に着目した。堀内教授は生化学的解析に精通しているので、その免疫沈降実験などに関し、随時データを討議し、実験条件に関しアドバイスをいただいた。当初、まず細胞種によって、PGAMの蛋白量と活性に関する網羅的解析を行い、アセチル化制御を最も受けているであろう細胞種の同定を目指した。さらに、そのアセチル化

状態を検討する上で、リジン変異作成のマッピングを行い、アセチル化部位同定を試みた。

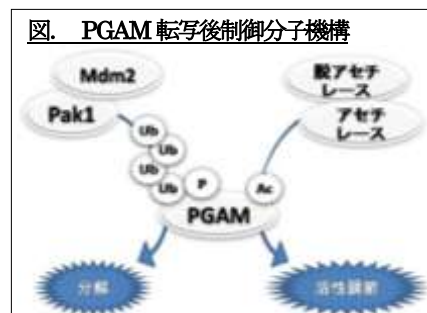


図. PGAM 転写後制御分子機構

[3] 成果

(3-1) 研究成果

まず第1に、サーチュイン SIRT2 が PGAM に直接結合し、脱アセチル化によりその活性を負に抑制し、癌細胞増殖に対して抑制的に働く事を解明し、論文報告した（津坂他、Genes to Cells 2014）。

第2に、もう一つの PGAM 転写後制御である Mdm2 によるユビキチン化に注目し、細胞老化のみならずアポトーシスにも影響を及ぼすことを解明し、論文報告した（三河他 Journal of Cytology & Histology 2014）。

以上の結果は、解糖系酵素 PGAM が具体的に老化関連遺伝子 SIRT2 や発癌遺伝子 Mdm2 と直接結合し、密接な連関を示すという世界最初の報告であった。

(3-2) 波及効果と発展性など

本研究の成果は、各学会で高い評価を受け、抗加齢医学会、日本癌学会などのシンポジウム発表の名誉を受け、発表者三河は、第 37 回日本基礎老化学会大会若手奨励賞受賞し、研究者として大きく成長した。学外研究者との交流が飛躍的に活性化し、ユニークなプロジェクトとして、新分野ネオジェロントロジーでの、文科省科研費採択を受けた。

[4] 成果資料

- 1) Takumi Mikawa, Matilde E LLeonart, Akifumi Takaori-Kondo, Nobuya Inagaki, Masayuki Yokode, and Hiroshi Kondoh Dysregulated glycolysis as an oncogenic event. **Cellular and Molecular Life Sciences** 2015 Jan 22
- 2) Takumi Mikawa, Koji Okamoto, Matilde E LLeonart, Akifumi Takaori-Kondo, Masayuki Yokode, Nobuya Inagaki, and Hiroshi Kondoh Posttranscriptional Regulation of Glycolytic enzyme Phosphoglycerate Mutase. **Science Proceedings** 2014 1(1) e380;p1-4 doi: 10.14800/380
- 3) Romanas Chaleckis, Masahiro Ebe, Tomáš Pluskal, Itsuo Murakami, Hiroshi Kondoh, and Mitsuhiro Yanagida "Unexpected similarities between the Schizosaccharomyces and human blood metabolomes, and novel human metabolites" **Molecular BioSystems** 2014 (10):2538-51. doi:10.1039/c4mb00346b.
- 4) Itsuo Murakami, Romanas Chaleckis, Tomáš Pluskal, Ken Ito, Kousuke Hori, Masahiro Ebe, Mitsuhiro Yanagida and Hiroshi Kondoh. Metabolism of skin-absorbed resveratrol into its glucuronized form in mouse skin. **PLoS One**. 2014 9(12): e115359. doi:10.1371/journal.pone.0115359
- 5) Takeshi Tsusaka, Tingting Guo, Teiti Yagura, Toshiaki Inoue, Masayuki Yokode, Nobuya Inagaki, and Hiroshi Kondoh Deacetylation of PGAM in its distinct central region by SIRT2 downregulates its enzymatic activity. **Genes to Cells** 2014 (10):766-77. doi: 10.1111/gtc.12176.
- 6) Takumi Mikawa, Matilde E LLeonart, Akifumi Takaori-Kondo, Masayuki Yokode, and Hiroshi Kondoh RING-mutant Mdm2-M459I Confers Anti-apoptotic Effect in Primary Cells **Journal of Cytology & Histology** 2014 5: i103. doi:10.4172/2157-7099.1000i103
- 7) 足立祥、三河拓己、稲垣暢也、近藤祥司 代謝ネットワーク再構築による老化制御細胞 2014 46(13) p13-16
- 8) 三河拓己、稲垣暢也、近藤祥司 「ストレス老化シグナルによる解糖系酵素 PGAM のユビキチン化制御」基礎老化研究 38 (3); p 35-37 2014
- 9) 三河拓己、近藤祥司 「ストレス老化シグナルによる解糖系酵素 PGAM のユビキチン化制御」細胞工学 2014
- 10) 津坂剛史、近藤祥司 代謝から読み解く細胞老化とがん化 『化学と生物』 2014 Vol. 52, No. 10, p 637-640
- 11) 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