

Title	局所エネルギー代謝による微小管の時空間的修飾を介した化学治療抵抗性獲得機構の解明
Sub Title	Analyses of temporal and spatial regulation of energy metabolism in cellular microenvironment through the post-translational modification
Author	山本, 雄広(Yamamoto, Takehiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2019
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2018.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>質量分析技術の進歩により、代謝物測定技術が発達し、生体内の代謝特性を把握する事が容易になった。近年の研究から細胞内でのlocalな代謝制御が細胞機能に重要な作用を及ぼすことが多く示されている。しかしながら、細胞内における代謝物の空間分布を捕える事は現状困難であり、細胞内局所における代謝制御の包括的理解に至っていないのが問題点である。本研究では、解糖系酵素と微小管との相互作用という現象に着目し、細胞局所におけるエネルギー代謝制御が及ぼす微小管ダイナミクスの変化ががん細胞の化学治療抵抗性獲得のメカニズムを明らかにすることを目指している。</p> <p>本提案研究初年度は乳がん細胞株をモデルに微小管重合阻害剤であるパクリタキセル (Ptx) 耐性株の作出をおこない、対照群との間で微小管修飾動態および解糖系酵素の修飾動態に差異があることを見いだした。</p> <p>2年目である本年度は標識グルコースを用いたメタボロミクス解析により、対照群とPtx耐性株との間で代謝特性の違いを明らかにした。すなわち、Ptx耐性株では解糖系が亢進していると共に解糖系から分岐するセリンの生合成系が活性化されその炭素骨格が含硫アミノ酸代謝に利用されるという極めてユニークな特徴を持つことが明らかになった。また、この際、セリン生合成に関与する3酵素 (PHGDH、PSAT1、PSPH) の発現レベルも亢進しており、炭素源と硫黄源とのリンクが耐性獲得機構の一因であることが示唆された。</p> <p>最終年度はこのような代謝リモデリングに人為的に介入することでPtxに対する化学治療抵抗性を解除もしくは緩和できるかを検討する。</p> <p>Advances in metabolomics technology allowed us to understand the metabolic characteristics in various types of organs and cells. To date, many papers had shown that intracellular local metabolism played important roles in rapid growth, proliferation, and migration for cancer cells. However, we haven't obtained the methodology to survey the spatial information for cellular metabolism in microenvironment yet. In this study, We focused the interactions between glycolytic enzymes and cytoskeleton to migrate for metastasis in cancer cells. The aim of this study is to be elucidated the mechanism which local energy metabolism affects the dynamics of cytoskeleton for the migration.</p> <p>Last year, we established Paclitaxel-resistant cells in vivo. We observed that modification levels of glycolytic enzymes in resistant cells were higher than control cells.</p> <p>This year, we compared metabolic characteristics between naïve and Paclitaxel-resistant cells using mass-labelled glucose. Using metabolome analyses, we demonstrated many metabolic phenotypes in Paclitaxel-resistant cells; augmentation of glycolysis, activation of Serine synthetic pathway, and increasing in reducing metabolites such as glutathione and hypotaurine. Our results illustrate that carbon derived from glucose is used for the production of antioxidants from sulfur-containing metabolites.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=2018000005-20180335

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

研究代表者	所属	医学部基礎教室	職名	専任講師	補助額	500（特B）千円
	氏名	山本 雄広	氏名（英語）	Takehiro Yamamoto		
研究課題（日本語）						
局所エネルギー代謝による微小管の時空間的修飾を介した化学治療抵抗性獲得機構の解明						
研究課題（英訳）						
Analyses of temporal and spatial regulation of energy metabolism in cellular microenvironment through the post-translational modification						
1. 研究成果実績の概要						
<p>質量分析技術の進歩により、代謝物測定技術が発達し、生体内の代謝特性を把握する事が容易になった。近年の研究から細胞内での local な代謝制御が細胞機能に重要な作用を及ぼすことが多く示されている。しかしながら、細胞内における代謝物の空間分布を捕える事は現状困難であり、細胞内局所における代謝制御の包括的理解に至っていないのが問題点である。本研究では、解糖系酵素と微小管との相互作用という現象に着目し、細胞局所におけるエネルギー代謝制御が及ぼす微小管ダイナミクスの変化ががん細胞の化学治療抵抗性獲得のメカニズムを明らかにすることを目指している。</p> <p>本提案研究初年度は乳がん細胞株をモデルに微小管重合阻害剤であるパクリタキセル (Ptx) 耐性株の作出をおこない、対照群との間で微小管修飾動態および解糖系酵素の修飾動態に差異があることを見いだした。</p> <p>2 年目である本年度は標識グルコースを用いたメタボロミクス解析により、対照群と Ptx 耐性株との間で代謝特性の違いを明らかにした。すなわち、Ptx 耐性株では解糖系が亢進していると共に解糖系から分岐するセリンの生合成系が活性化されその炭素骨格が含硫アミノ酸代謝に利用されるという極めてユニークな特徴を持つことが明らかになった。また、この際、セリン生合成に関与する3酵素 (PHGDH, PSAT1, PSPH) の発現レベルも亢進しており、炭素源と硫黄源とのリンクが耐性獲得機構の一因であることが示唆された。</p> <p>最終年度はこのような代謝リモデリングに人為的に介入することで Ptx に対する化学治療抵抗性を解除もしくは緩和できるかを検討する。</p>						
2. 研究成果実績の概要（英訳）						
<p>Advances in metabolomics technology allowed us to understand the metabolic characteristics in various types of organs and cells. To date, many papers had shown that intracellular local metabolism played important roles in rapid growth, proliferation, and migration for cancer cells. However, we haven't obtained the methodology to survey the spatial information for cellular metabolism in microenvironment yet. In this study, We focused the interactions between glycolytic enzymes and cytoskeleton to migrate for metastasis in cancer cells. The aim of this study is to be elucidated the mechanism which local energy metabolism affects the dynamics of cytoskeleton for the migration.</p> <p>Last year, we established Paclitaxel-resistant cells in vivo. We observed that modification levels of glycolytic enzymes in resistant cells were higher than control cells.</p> <p>This year, we compared metabolic characteristics between naïve and Paclitaxel-resistant cells using mass-labelled glucose. Using metabolome analyses, we demonstrated many metabolic phenotypes in Paclitaxel-resistant cells; augmentation of glycolysis, activation of Serine synthetic pathway, and increasing in reducing metabolites such as glutathione and hypotaurine. Our results illustrate that carbon derived from glucose is used for the production of antioxidants from sulfur-containing metabolites.</p>						
3. 本研究課題に関する発表						
発表者氏名 (著者・講演者)	発表課題名 (著書名・演題)	発表学術誌名 (著書発行所・講演学会)	学術誌発行年月 (著書発行年月・講演年月)			
Nurkanto A, Jeelani G, Yamamoto T, Hishiki T, Naito Y, Suematsu M, Hashimoto T, Nozaki T.	Biochemical, metabolomic, and genetic analyses of dephospho coenzyme A kinase involved in coenzyme A biosynthesis in the human enteric parasite <i>Entamoeba histolytica</i> .	Frontiers in Microbiology, section Infectious Diseases	2018 年 Vol.9, p2902			
Shiota M, Naya M, Yamamoto T, Hishiki T, Tani T, Takahashi H, Kubo A, Koike D, Itoh M, Ohmura M, Kabe Y, Sugiura Y, Hiraoka N, Morikawa T, Takubo K, Suina K, Nagashima H, Sampetean O, Nagano O, Saya H, Yamazoe S, Watanabe H, Suematsu M.	Gold-nanofève surface-enhanced Raman spectroscopy visualizes hypotaurine as a robust anti-oxidant consumed in cancer survival.	Nature Communications	2018 年 Vol.9, p1561			
Nurkanto A, Jeelani G, Yamamoto T, Naito Y, Hishiki T, Mori M, Suematsu M, Shiomi K, Hashimoto T, Nozaki T.	Characterization and validation of <i>Entamoeba histolytica</i> pantothenate kinase as a novel anti-amebic drug target.	International Journal of Parasitology: Drugs and Drug resistance	2018 年 Vol. p125-136			

山本雄広	HiBiT システムを用いたエネルギー代謝酵素の局在移行能アッセイ系の開発～空間的代謝制御のメカニズム解明へのツールとなりうるか	第 9 回 Promega Dynamic Connection	2018 年 11 月
山本雄広	アルギニンメチル化によるがん細胞のエネルギー制御	第 43 回 日本微小循環学会	2018 年 6 月