

Title	セリン生合成系酵素PHGDHの活性制御による難治性がんの化学治療抵抗性獲得機構の解明
Sub Title	Arginine methylation of PHGDH contributes to support the chemoresistance of triple-negative breast cancer cells
Author	山本, 雄広(Yamamoto, Takehiro)
Publisher	慶應義塾大学
Publication year	2022
Jtitle	学事振興資金研究成果実績報告書 (2021.)
JaLC DOI	
Abstract	<p>エネルギー産生の恒常性はブドウ糖、アミノ酸、核酸、脂質などの各代謝系のバランスの上に成立する。これらバイオマスの合成系はすべて中心炭素代謝から分岐する代謝経路でありそのバランスの喪失が代謝系疾患、がん、老化の一因とされている。我々はこれまでに代謝酵素群の翻訳後修飾レベルの変化ががん細胞の代謝経路切り替えに作用する「代謝-修飾コード」なる新概念を提唱してきた。本研究では、難治性のがんにおいて活性化しているセリン生合成経路中の律速酵素PHGDHに着目し、その修飾レベルが酵素活性およびがんの増殖、化学治療への感受性に与える機構を明らかにすることを目的とする。有糸分裂阻害剤パクリタキセルは使用を繰り返すことでその治療抵抗性がしばしば問題となるが、我々はトリプルネガティブ乳がん細胞株MDA-MB-231のパクリタキセル耐性株では、解糖系酵素群のアルギニンメチル化が亢進しているとともに、セリン生合成系の律速酵素PHGDHの発現が亢進していることを明らかにした。また、複数の乳がん株でメチル化とパクリタキセル感受性との相関を調べたところ、アルギニンメチル化レベルが高いほどパクリタキセルに抵抗性を示すことがわかった。さらにPHGDHの相互作用分子を探索したところ、アルギニンメチル化PRMT1と相互作用することを見出し、修飾されるアルギニン残基を同定した。修飾されるアルギニン残基に点変異体を作製・発現させたところ、野生型よりも著しく低活性であるとともに、高度にユビキチン化が起こることを発見した。</p> <p>このように本年度は、PHGDHがメチル化酵素PRMT1によってアルギニンメチル化修飾を受けることにより、酵素タンパク質の安定化に寄与し、セリン生合成経路を活性化することを明らかにした。</p> <p>Triple negative breast cancer cells (TNBC), which are lacking estrogen, progesterone receptors, and also HER2 protein. TNBC show poor prognosis with chemoresistance due to lack of specific therapeutic target. Paclitaxel (PTX) is the first-line chemotherapeutic anti-cancer drug for TNBC, however, Ptx resistance is one of the major reasons that contribute to poor effectiveness of chemotherapy and the recurrence of TNBC. Therefore, to solve the molecular mechanisms of the acquirement for the chemoresistance is the major challenge of paclitaxel treatment in TNBC. In this study, we established Ptx-resistant MDA-MB-231 subline in vivo. We observed higher modification levels of glycolytic enzymes in the resistant cells rather than control cells. Furthermore, we compared metabolic characteristics between naïve and Ptx-resistant cells using mass-labelled glucose. Using fluxome analyses, we demonstrated many metabolic phenotypes in Ptx-resistant cells; activation of glycolysis, Serine synthetic pathway, the gateway to nucleotide, reducing metabolites, and fatty acid synthesis. Moreover, we revealed that PHGDH, is the rate-limiting enzyme of serine synthetic pathway, is arginine methylated by PRMT1 in Ptx-resistant cell. Our results demonstrated that arginine methylation-involving PHGDH stabilization affected the Ptx sensitivity.</p>
Notes	
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=202100003-20210243

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	300 (A) 千円
	氏名	山本 雄広	氏名 (英語)	Takehiro Yamamoto		
研究課題 (日本語)						
セリン生合成系酵素 PHGDH の活性制御による難治性がんの化学治療抵抗性獲得機構の解明						
研究課題 (英訳)						
Arginine methylation of PHGDH contributes to support the chemoresistance of triple-negative breast cancer cells						
1. 研究成果実績の概要						
<p>エネルギー産生の恒常性はブドウ糖、アミノ酸、核酸、脂質などの各代謝系のバランスの上に成立する。これらバイオマスの合成系はすべて中心炭素代謝から分岐する代謝経路でありそのバランスの喪失が代謝系疾患、がん、老化の一因とされている。我々はこれまでに代謝酵素群の翻訳後修飾レベルの変化ががん細胞の代謝経路切り替えに作用する「代謝-修飾コード」なる新概念を提唱してきた。本研究では、難治性のがんにおいて活性化しているセリン生合成経路中の律速酵素 PHGDH に着目し、その修飾レベルが酵素活性およびがんの増殖、化学治療への感受性に与える機構を明らかにすることを目的とする。有糸分裂阻害剤パクリタキセルは使用を繰り返すことでその治療抵抗性がしばしば問題となるが、我々はトリプルネガティブ乳がん細胞株 MDA-MB-231 のパクリタキセル耐性株では、解糖系酵素群のアルギニンメチル化が亢進しているとともに、セリン生合成系の律速酵素 PHGDH の発現が亢進していることを明らかにした。また、複数の乳がん株でメチル化とパクリタキセル感受性との相関を調べたところ、アルギニンメチル化レベルが高いほどパクリタキセルに抵抗性を示すことがわかった。さらに PHGDH の相互作用分子を探索したところ、アルギニンメチル化 PRMT1 と相互作用することを見出し、修飾されるアルギニン残基を同定した。修飾されるアルギニン残基に点変異体を作製・発現させたところ、野生型よりも著しく低活性であるとともに、高度にユビキチン化が起こることを発見した。</p> <p>このように本年度は、PHGDH がメチル化酵素 PRMT1 によってアルギニンメチル化修飾を受けることにより、酵素タンパク質の安定化に寄与し、セリン生合成経路を活性化することを明らかにした。</p>						
2. 研究成果実績の概要 (英訳)						
<p>Triple negative breast cancer cells (TNBC), which are lacking estrogen, progesterone receptors, and also HER2 protein. TNBC show poor prognosis with chemoresistance due to lack of specific therapeutic target. Paclitaxel (PTX) is the first-line chemotherapeutic anti-cancer drug for TNBC, however, Ptx resistance is one of the major reasons that contribute to poor effectiveness of chemotherapy and the recurrence of TNBC. Therefore, to solve the molecular mechanisms of the acquirement for the chemoresistance is the major challenge of paclitaxel treatment in TNBC. In this study, we established Ptx-resistant MDA-MB-231 subline in vivo. We observed higher modification levels of glycolytic enzymes in the resistant cells rather than control cells. Furthermore, we compared metabolic characteristics between naïve and Ptx-resistant cells using mass-labelled glucose. Using fluxome analyses, we demonstrated many metabolic phenotypes in Ptx-resistant cells; activation of glycolysis, Serine synthetic pathway, the gateway to nucleotide, reducing metabolites, and fatty acid synthesis. Moreover, we revealed that PHGDH, is the rate-limiting enzyme of serine synthetic pathway, is arginine methylated by PRMT1 in Ptx-resistant cell. Our results demonstrated that arginine methylation-involving PHGDH stabilization affected the Ptx sensitivity.</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)			
山本雄広	含硫化合物が支持するがん細胞の代謝特性獲得機構	第 94 回日本生化学会年大会	2021 年 11 月			
山本雄広	CO がもたらす代謝変動と翻訳後修飾～アルギニンメチル化によるがん細胞の代謝制御	月刊細胞	2022 年 3 月号			
Honda K, Hishiki T, Yamamoto S, Yamamoto T, (他 36 名)	On-tissue polysulfide visualization by surface-enhanced Raman spectroscopy benefits patients with ovarian cancer to predict post-operative chemosensitivity.	Redox Biology	2021 年 Vol.41 101926			