

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	嗟 峨 伊 佐 子
主 論 文 題 名				
Integrated analysis identifies different metabolic signatures for tumor-initiating cells in a murine glioblastoma model (神経膠芽腫マウスモデルを用いた腫瘍起源細胞の代謝経路の差異の関する統合的解析)				
(内 容 の 要 旨)				
<p>悪性神経膠腫はエネルギー源として主に解糖系を用いていることが知られており、重要な治療標的の一つとして以前より注目されてきた。しかし、近年では、神経膠腫細胞の代謝特性は必ずしも単一ではなく、一部の細胞分画は酸化的リン酸化を利用しているとの報告もある。高い細胞不均一性を有する悪性神経膠腫において、代謝経路の差異が、腫瘍形成にどのように関わり、また、細胞の性質を決定づけるうえでいかなる役割を担っているのかは、未だ明らかになっていない。本論文では、神経膠芽腫マウスモデルを用いて、悪性化する前の神経幹細胞、神経幹細胞に癌遺伝子を導入して作製した腫瘍起源細胞、腫瘍起源細胞から単離したクローン間での代謝特性について解析を行った。</p> <p>まず、Ink4a/Arf^{-/-}-マウス由来の神経幹細胞/前駆細胞にH-RasV12を過剰発現させ、神経膠腫起源細胞を作製した。次に、シングルセル分離法により得た複数のクローンのうち、細胞外酸化能力の異なる2群を単離した。神経幹細胞、腫瘍起源細胞、単離したそれぞれのクローンにおける、糖消費量、酸素消費量、ATP産生、乳酸産生、解糖系関連酵素の発現の比較検討を行った。また、各細胞をマウス前脳に移植し、腫瘍の組織学的解析を行った。</p> <p>その結果、神経幹細胞に癌遺伝子を導入することによって、乳酸産生が有意に増加していることが分かった。また、樹立した腫瘍起源細胞のクローン2群は、いずれも自己複製能、多分化能、高い腫瘍形成能を有していたが、一方で、糖消費量、酸素消費量、乳酸産生及び核酸レベルにおいて、異なった代謝特性を示した。糖消費量及び乳酸産生の高いクローンでは、ヘキソキナーゼ2、ピルビン酸キナーゼM2アイソザイムなどの解糖系関連酵素の発現が高く、この特徴は、2群のクローンをマウスに移植することで形成した腫瘍間の比較においても、維持されていた。</p> <p>以上より、神経膠腫細胞の代謝特性は、正常神経幹細胞/前駆細胞に癌遺伝子が導入され、悪性転化する際のごく早い段階で起こり、腫瘍形成の終盤まで持続することが分かった。また、同じ遺伝子異常を背景に持つ腫瘍起源細胞であっても、主に用いているエネルギー産生経路は異なるものがあることが確認された。さらに、主に好氣的解糖系を用いているクローンと、酸化的リン酸化を用いているクローンにおいても、両者は単一の代謝経路にのみ依存しているわけではなく、環境によってそれぞれの代謝経路を移行し、切り替えられる可能性が示唆された。このような悪性神経膠腫細胞の代謝特性における不均一性は、代謝経路の一部を標的とした治療への抵抗性に関与していると考えられる。今後の治療戦略を考案していくうえで、神経膠腫の代謝特性のより詳細な理解が必要である。</p>				