

ヒアルロン酸産生によるがん幹細胞の代謝リプログラミング

泉川 友美

京都産業大学総合生命科学部

がん幹細胞は、抗がん剤や放射線治療に耐性を示し、治療後も残存してがん細胞を生み続けて再発を引き起こすとされ、がんの根治的治療を阻む最大の要因と考えられています。このため今日の対がん戦略は、がん幹細胞の制圧という新たな局面を迎えています。これまでに、我々の研究室では、腫瘍微小環境を形成する主要な細胞外マトリックス成分であるヒアルロン酸(HA)の過剰産生が、乳がん細胞において、上皮-間葉転換を介してがん幹細胞化を誘導することを明らかにしました⁽¹⁾。本講演では、HA合成亢進を起点とした糖代謝リプログラミングが、がん幹細胞性の獲得・維持に中心的な役割を果たすという新たな機構に関する我々の最近の成果をお話させていただきます。

我々の研究室では、乳がん幹細胞に着目し、HA過剰産生乳がん細胞と対照乳がん細胞について、糖代謝プログラムの変化について質量分析による解析を実施しました。その結果、糖代謝の中心プログラムであるヘキソサミン合成経路において、HA過剰産生乳がん細胞で、その代謝流束が著しく加速していることを見出しました。さらに、HA過剰産生乳がん細胞において、がん幹細胞の維持に重要な Hypoxia inducible factor (HIF)-1 のシグナルが上昇しており、この糖代謝プログラムを正常化すると、HIF-1 シグナルおよびがん幹細胞性が減弱することも明らかにしました。

進行性乳がんの臨床病理研究では、ヘキソサミン合成経路に関連する酵素の発現と予後不良との相関が示されていましたが、がん幹細胞におけるヘキソサミン合成経路の役割は解明されていませんでした。今回の研究により、がん幹細胞の維持に重要な HIF-1 シグナルの発信に、ヘキソサミン合成経路が深く関与していることがはじめて明らかになりました(図1)⁽²⁾。このことは、がん治療の観点からとても重要な発見です。

本研究の成果は、将来、がん幹細胞制圧技術の開発につながる可能性があり、その技術をがんの根治的治療法として展開するための基盤となりえます。

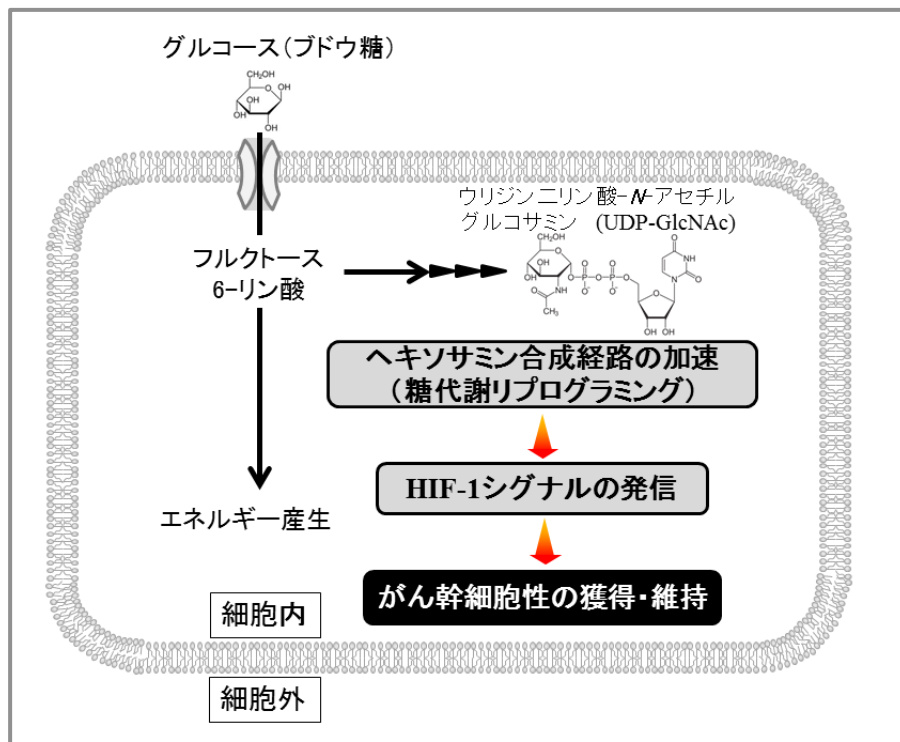


図 1. 乳がん細胞における糖代謝リプログラミングが、がん幹細胞性の獲得・維持に働く機構の概念図

参考文献

- (1) Chanmee, T., Ontong, P., Izumikawa, T., Higashide, M., Mochizuki, N., Chokchaitaweek, C., Khansai, M., Nakajima, K., Kakizaki, I., Kongtawelert, P., Taniguchi, N., and Itano N. Hyaluronan Production Regulates Metabolic and Cancer Stem-like Properties of Breast Cancer Cells via Hexosamine Biosynthetic Pathway-coupled HIF-1 Signaling. *J. Biol. Chem.*, 291(46), 24105-24120, 2016.
- (2) Chanmee, T., Ontong, P., Mochizuki, N., Kongtawelert, P., Konno, K., and Itano N. Excessive Hyaluronan Production Promotes Acquisition of Cancer Stem Cell Signatures Through the Coordinated Regulation of Twist and the TGF- β -Snail Signaling Axis. *J. Biol. Chem.*, 289(38), 26038-26056, 2014.