



## 糖代謝の亢進による癌化促進のメカニズムを解明

### 研究成果のポイント

- ・糖代謝の亢進が様々なシグナル経路を活性化し、がん形質を誘導することを明らかにした。
- ・糖代謝によるシグナル制御は生理的環境に近い3次元培養系で顕著に見られることを見出した。
- ・適切な3次元培養系を用いることで、糖代謝を標的とした新たながん治療法の確立が期待できる。

### 研究成果の概要

多くのがんでは糖の取込みと代謝が亢進しており、がん細胞の増殖や生存に有利に働いていることが示唆されています。糖代謝経路は有効ながん治療の標的となることが期待されていますが、同時に正常組織への影響も考慮される必要があります。今回、私たちは乳癌モデル系を用いて解析を行い、細胞のがん形質獲得において糖代謝亢進とシグナル活性化が互恵的に働いていることを明らかにしました。すなわち、糖代謝が異常に亢進すると細胞のがん化が促進され得ることを示唆しています。本研究により糖代謝を効率よくシグナルへ変換するメカニズムも明らかとなり、今後これらをより詳細に解析することで、がんの診断や副作用の少ない抗がん剤への応用が期待されます。

### 論文発表の概要

研究論文名：Increased sugar uptake promotes oncogenesis via EPAC/RAP1 and O-GlcNAc pathways  
(糖取込みの亢進はEPAC/RAP1 およびO-GlcNAc 経路を介して発癌を促進する)

著者：小野寺康仁（北海道大学大学院医学研究科 生化学講座分子生物学分野）、南ジンミン（北海道大学大学院医学研究科 放射線医学分野）、Mina J. Bissell（Lawrence Berkeley National Laboratory, USA）

公表雑誌：The Journal of Clinical Investigation

公表日：米国東部時間 2014年1月2日（木）

### 研究成果の概要

#### （背景）

細胞のがん化する過程では複数の遺伝子に変異が起こり、様々なシグナル経路が異常に活性化してがん形質が獲得されますが、このような「がんシグナル」は、解糖系を含む様々な代謝経路の活性も変化させます。糖の代謝産物はがんの増殖やストレス環境下での生存を支えているため、糖代謝亢進とそのメカニズムはがん治療の新たな標的として注目されています。しかしながら、糖代謝は脳や筋肉などの正常組織も必要としているため、その阻害による影響が懸念されることも事実です。

一方、近年の研究から、代謝の変化はそれ自体でがん化の原因にもなり得ることが示唆されていま

す。例として代謝酵素である IDH の変異は、神経膠腫等の原因になると考えられています。本研究では下記のような乳癌モデル系を用いて、糖代謝亢進の意義について再検討を行いました。

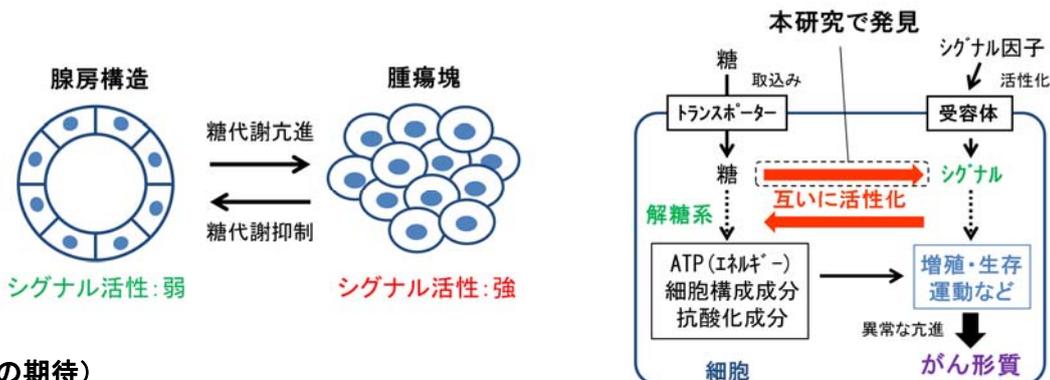
### (研究手法)

従来の平面上での細胞培養と比べ、細胞外基質のゲルを用いた 3 次元培養環境下では、代謝を含む様々な性質がよく保持されます。しかしながら、3 次元培養は実験期間が長く方法が煩雑であるため、これまでの代謝研究ではほとんど用いられていませんでした。これらを考慮し、私たちはヒト乳腺上皮由来の正常細胞、癌細胞の 3 次元培養を行い、糖代謝の役割について解析しました。

3 次元環境での糖の取込み・代謝の測定法を確立し、遺伝子発現の調節や薬剤処理によって糖代謝亢進の誘導・抑制を行い、細胞の増殖能や 3 次元構造、シグナル活性への影響を調べました。得られた結果は乳癌患者の遺伝子発現プロファイルの結果と照らし合わせ、妥当性を検証しました。

### (研究成果)

3 次元環境下で癌細胞の糖の取込み・代謝を阻害すると、増殖の抑制が起こると同時にがんシグナルが強く抑制され、正常細胞が形成する腺房様の構造が再構築されました。一方、正常細胞の糖の取込みを亢進すると、シグナルが著しく活性化して癌細胞と同様の表現型に変化しました(下図参照)。また、糖代謝によるがんシグナルの活性化において、ヘキソサミン合成経路の代謝と解糖系で得られた ATP (エネルギー) の cAMP (シグナル) への変換が関与すること、これらの代謝経路の律速酵素の発現がいずれも高い乳癌では、両者が低いものと比べて著しく予後が悪いことが明らかとなりました。このような現象は従来の 2 次元培養系では殆どみられなかったことから、糖代謝阻害による細胞への効果は、適切な 3 次元環境を用いて検証されるべきであることが示唆されました。



### (今後への期待)

がん細胞のシグナル活性化に特異的に寄与する糖代謝酵素やその分子間相互作用が明らかになれば、副作用を抑えつつ効率の良い抗がん剤が得られる可能性があります。糖代謝亢進は多くのがんで共通して見られるため、様々ながんへの適用が期待できます。

本研究はローレンスバークレー国立研究所(アメリカ)Mina Bissell 博士との共同研究であり、文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム補助金、上原生命科学記念財団海外留学助成金リサーチフェローシップ等により実施されました。

参考 URL: <http://newscenter.lbl.gov/feature-stories/2013/12/18/sugar-uptake-in-breast-cancer/>

### お問い合わせ先

所属・職・氏名：北海道大学大学院医学研究科 助教 小野寺康仁 (おのでらやすひと)

TEL : 011-706-5045 FAX : 011-706-7865 E-mail : yonodera@med.hokudai.ac.jp