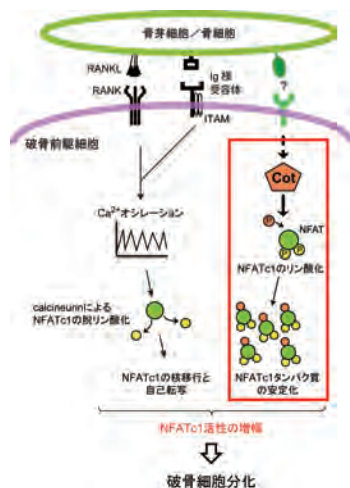


カルシウムオシレーション非依存的破骨細胞分化を担う分子群の探索と同定

骨を吸収する活性を持つ破骨細胞は造血幹細胞から分化し、その分化には転写因子 NFATc1 の活性が必要かつ十分であることが既に報告されている。NFATファミリーは5つのタンパク質から構成され、そのうちのNFATc1からNFATc4の4つのタンパク質は自身のリン酸化状態によってその転写活性が制御される。最も有名なNFAT活性化機構は細胞内カルシウム(Ca^{2+})によって活性化されるフォスファターゼ、カルシニューリン(calcineurin; CN)による脱リン酸化とそれに伴う核移行である。そのため、NFATc1-c4は Ca^{2+} /CN依存的NFATメンバーと呼ばれている。



一方、我々は破骨細胞分化誘導時に細胞内カルシウム濃度変化に依存しないNFATc1の活性化機構の存在を発見した (Kuroda Y Proc Natl Acad Sci U S A. 2008 Jun 24;105(25):8643-8)。そこで本研究ではカルシウムオシレーション非依存的破骨細胞分化の分子メカニズムの解明を目標とし、MAPKKKファミリーであるCot kinaseに注目してカルシウムオシレーション非依存的NFATc1活性化機構を調べた。Cot kinaseは血球系細胞株を用いた過剰発現系の実験において Ca^{2+} /CN非依存的NFATc2活性化機構に関与することが報告されているが、その生理的な意義、活性化の分子メカニズムについては不明であった。我々はCot kinaseノックアウトマウスの解析により、生体内における破骨細胞分化にCot kinaseが関与していることを明らかにした。さらに、Cot kinaseがNFATc1を直接リン酸化すること、そのリン酸化によってタンパク質の安定性が増すことが明らかとなった(Kuroda Y Mol Cell Biol. 2012 Jul;32(14):2954-63)。これらのメカニズムは Ca^{2+} /CN非依存的であり、新たなNFAT活性制御機構を発見した、という点で非常に興味深い知見と言える。



黒田有希子

GCOE PD
慶應義塾大学総合医科学研究センター 特任助教

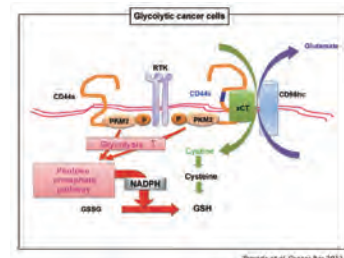
代表論文

Cot kinase promotes Ca^{2+} oscillation/calcineurin-independent osteoclastogenesis by stabilizing NFATc1 protein. Kuroda Y, Hisatsune C, Mizutani A, Ogawa N, Matsuo K, Mikoshiba K. Mol Cell Biol. 2012 Jul;32(14):2954-63.

癌幹細胞マーカーCD44による癌特異的糖代謝制御機構の解明

癌細胞は酸素の有無に関係なくエネルギー産生に解糖系を使用し、この特徴的代謝はワールブルグ効果と呼ばれている。癌の重要な特性であるが、なぜ癌が効率の悪い解糖系を使用するのかについて、いまだ完全には理解されていない。我々は解糖系優位な癌細胞において、接着分子であり、幹細胞の細胞表面マーカーでもあるCD44がグルコース代謝を介したエネルギー産生に影響を与えることを示唆するデータを得た。そこでIn vitro virus法を用いてCD44と相互作用するタンパク質のスクリーニング解析、および、代謝産物を網羅的に解析するメタボローム解析を用いて癌細胞糖代謝におけるCD44の機能的意義を調査した。

その結果、CD44は、好気性解糖(ワールブルグ効果)の制御因子であるpyruvate kinase M2 (PKM2)と相互作用し、その活性を抑制するため、解糖系を亢進させること、逆にCD44の発現抑制は、PKM2の活性を上昇させ、解糖系からミトコンドリア呼吸への代謝流動を誘導し、グルコース取り込みを抑制することにより、ペントースリン酸経路への流動を抑制することを発見した。CD44発現抑制によるペントースリン酸経路への流動抑制はNADPHの産生につながり、以前、我々のグループが報告した、シスチン輸送体を介したシスチン取り込み抑制に加え、GSH濃度の減少を引き起こすメカニズムであることを明らかにした。GSH濃度の減少は解糖系がより優位に使用されている癌細胞においてレドックスバランスの破綻を誘導し、細胞内活性酸素を増やす結果となった。



p53変異・欠損細胞や低酸素環境下に存在するような、より解糖系優位な癌細胞は細胞内活性酸素濃度が低く、抗癌剤に抵抗性を示すことが知られている。我々はCD44発現を抑制し代謝変調を誘導することで細胞内活性酸素を増加させることにより、治療抵抗性を示す解糖系優位な癌細胞においても、抗癌剤感受性増加を導くことができた。我々の研究結果は、CD44による糖代謝制御機構が、ワールブルグ効果の一端を説明し、薬剤耐性を示す解糖系優位の癌細胞や癌幹細胞において新たな治療標的となることを示唆している。



玉田真由美

GCOE PD
慶應義塾大学総合医科学研究センター 特任助教

代表論文

1. Tamada M, Nagano O, Tateyama S, Ohmura M, Yae T, Ishimoto T, Sugihara E, Onishi N, Yamamoto T, Yanagawa H, Suematsu, and Saya H "Modulation of glucose metabolism by CD44 contributes to antioxidant status and drug resistance in cancer cells" Cancer Research 2012; 72 (6):1438-1448
2. Tamada M, Suematsu M, and Saya H "Pyruvate Kinase M2: Multiple Faces for Conferring Benefits on Cancer Cells" Clinical Cancer Research 2012;18:5554-5561