

研究題目 「がん幹細胞が増殖性細胞を食べる」根底機序を明らかにする

研究組織

研究代表者：岸本幸治（徳島大学大学院社会産業理工学研究部）

共同研究者：親泊政一、三宅 雅人（徳島大学先端酵素学研究所）

【1】研究の概要

[1-1]本研究の目的・概要

我々は、最近、栄養欠乏下にごん幹細胞(CSC)が生きた非幹細胞性がん細胞(NSCC)を取込み、生存促進する活性を発見した。栄養と酸素をNSCCと奪い合う敵対的環境下にCSCが示す生細胞取込みの分子機構を代謝変化と照らし合わせながら解析し、CSCの生存戦略と侵襲性に果たす役割を明確にすることを目的とする。

[1-2]研究の方法・経過

本研究では、代謝解析をアジレント・テクノロジー社製の細胞外フラックスアナライザーを用いて、以下の点について評価する。

目標① アミノ酸飢餓 (AD) 処理前後における代謝経路の変化を評価する。

特に、CSCによる生細胞取込み活性が誘導される前後において、細胞の主要なエネルギー代謝経路（解糖系および酸化リン酸化：OXPHOS）の動態変化を検討する。OXPHOSの変化は酸素消費速度（OCR）、解糖系の変化は細胞外酸化速度（ECAR）を指標として、経時的に測定する。

目標② ATP産生量の測定により、両代謝経路の寄与を定量的に比較する。

AD処理によってOXPHOSが優位となる場合、細胞内ATP量の増加が観察されることが予想される。このATP量の変化を通じて、代謝経路の機能的優位性を明らかにする。

目標③ NAD⁺/NADH比の測定を通じて、細胞代謝が解糖系またはOXPHOSのいずれに傾いているかを判定する。

NAD⁺/NADH比は代謝の酸化還元状態を反映するため、解糖系亢進ではNADHが蓄積して比が低下し、OXPHOS優位では比が上昇する傾向にある。この指標を補助的に用いることで、代

謝状態の正確な評価を行う。

【2】研究成果

[2-1]本共同研究で明らかになった研究成果

細胞外フラックスアナライザーの故障および修理の長期化により、当初設定した目標①～③については現時点では未達成である。しかしながら、代替的な手法を用いた解析により、CSCによる生細胞取込み後にミトコンドリア膜電位 ($\Delta\psi_m$) が上昇することを明らかにした。

[2-2]本共同研究による波及効果及び今後の発展性

本研究により、CSCが代謝ストレス下でNSCCを取り込むという新たな生存戦略の存在が示唆された。特に、生細胞取込み後にミトコンドリア膜電位 ($\Delta\psi_m$) が上昇するという結果は、CSCが外部から代謝的利得を得ている可能性を強く示している。これは、CSCの代謝的柔軟性と治療抵抗性の根幹をなすメカニズムの一端である可能性を示唆しており、がん治療標的として極めて有望な知見だと思われる。

さらに、本研究成果は以下のような波及効果を持つと考えられる：

- 新規治療戦略の開発への寄与：CSCが生細胞を取込む機構に関与する分子（例：受容体、シグナル分子、ミトコンドリア融合タンパク質など）を標的とした治療法の開発が期待される。
- 代謝標的療法の基盤構築：本研究で対象としたOCR、ECAR、ATP量、NAD⁺/NADH比などの代謝指標は、CSCの機能的状態を客観的に評価するバイオマーカーとしての可能性も示唆する。今後の臨床応用に向けた代謝指標の確立にも貢献する。
- 細胞間相互作用に着目したがん研究の展

開：従来のがん研究は個々の細胞に焦点を当てがちであったが、本研究は CSC と NSCC 間の異種細胞相互作用に注目した点で新規性が高く、細胞社会におけるがん進展の理解を深化させる。

【3】主な発表論文等

[3-1]論文発表

業績は全て「査読有り」；*は責任著者 §は共同第1著者

1. MA Hassan, T Fukui, H Shimizu, **Koji Kishimoto*** : G2A as a key modulator of carbonyl stress and apoptosis resistance in glucose-loaded cancer cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* Vol 736, 150516(pp.1-6), **2024**年12月.
2. T Fukui[§], M Yabumoto, M Nishida, S Hirokawa, R Sato, T Kurisu, M Nakai, MA Hassan, **Koji Kishimoto*[§]** : Amino acid deprivation in cancer cells with compensatory autophagy induction increases sensitivity to autophagy inhibitors. *Molecular Cellular Oncology* Vol 11 2377404(pp.1-14) **2024**年1月.

[3-2]学会発表

1. K Minagawa, T Oue, T Fukui, H Shimizu, Y Hirata, Q Simao, MA Hassan, Y Nagasaki, **Koji Kishimoto** : Redox nanoparticles inhibit cancer stem cells from surviving. The 40th Annual Meeting of the Japan Society of Drug Delivery System (Tsukuba). **2024**年7月.
2. 福井崇人、藪元愛実、西田雅涼、廣川詩織、佐藤莉帆、栗栖大知、中井美邑、**岸本幸治** : がん細胞は代償性オートファジーによって治療耐性を獲得する。第47回日本分子生物学会年会(福岡)。**2024**年11月.
3. MA Hassan, H Shimizu, K Minagawa, T Oue, Y Hirata, Q Simao, T Fukui, **Koji Kishimoto** : G2A is involved in metabolic adaptation and resistance to carbonyl stress in glucose-induced cancer cells. The 47th Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan (Fukuoka). **2024**年11月.

[3-3]成果資料等

ありません。

【4】今後の課題等

今後の課題、その他等

本研究では、CSCがNSCCを取り込むことによってミトコンドリア膜電位($\Delta\psi_m$)が上昇するという新たな代謝的現象を見出したが、その背景となる代謝経路の詳細は、フラックスアナライザーの不具合により未解明のままである。今後は機器の復旧後、OCR、ECAR、ATP量、 $NAD^+/NADH$ 比を用いた解析を迅速に進め、 $\Delta\psi_m$ 変化との関連を明確化する。