

Banyu Foundation Research Grant 2014—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	千葉大学大学院医学研究院 細胞治療内科学
氏 名	鈴木 佐和子
研究テーマ	肥満・NASH からの肝癌発症における p53 依存的グルタミン代謝調節の新たな役割

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

研究目的

日本人の糖尿病患者の死因の第一位が悪性疾患となり、肥満や糖尿病などの生活習慣病は様々な癌の発症リスクとなることが示されている。一方で細胞周期停止・アポトーシス・老化をできなくした p53 mutant をノックインしても癌抑制機能が保たれていることが報告され、p53 のエネルギー代謝を介した癌抑制機構の存在が注目されている。そのような背景の中、私は、p53 が解糖系と並ぶ2大栄養源で知られるグルタミン代謝のマスター制御分子 Glutaminase2 (GLS2)を制御することを見出した(Sawako Suzuki et al. PNAS 2010; 107 (16): 7117-7118)。そして p53 はミトコンドリアに存在する GLS2 を介して、好氣的エネルギー産生促進作用、抗酸化作用を発揮する一方で、癌細胞増殖抑制効果を発揮することを報告してきた。そこでこれまでの *In vitro* における GLS2 の機能解析を更に推し進め Glis2 ノックアウトマウスを作成し生体内での GLS2 のグルタミン代謝を介した個体における役割、特に生活習慣病と生活習慣病を背景に発症する NASH/肝癌における役割を明らかとすることを目的とした。

研究手法

1) マウス肥満モデル動物やマウス NASH-HCC モデル、更にはヒトマイクロアレイの data base である GEO database を用いた GLS2 遺伝子の発現解析

GLS2 の高脂肪食負荷マウスおよびヒト、マウスの NASH/肝癌における遺伝子発現解析を行った高脂肪食負荷は生後6週齢の C57BL6 マウスに高脂肪食を継続的に投与した。また NASH-HCC モデルマウスは生後3日目ストレプトゾドシンを皮下注射し4週齢から高脂肪食負荷することで癌と生活習慣病の接点で知られる NASH-肝癌を誘発できる STAM の系を確立した。

2) Glis2 ノックアウトマウスの作成と生活習慣病におけるフェノタイプの解析

Glis2 ストレートノックアウトマウスを作成し、体重変化、脂肪の状態、肝臓の状態を検討した。糖尿病や脂質異常症の検討のため、血糖・脂質関連の採血に加えてブドウ糖負荷試験(OGTT)、インスリン負荷試験(ITT)、ピルビン酸負荷試験(PTT)を行い、糖新生・インスリン分泌・インスリン抵抗性を評価した。更に NASH-HCC モデル(STAM)を用いて Glis2 の NASH から肝癌発症へ及ぼす影響を検討した。

研究成果

1) 高脂肪食負荷マウスの肝臓および脂肪、STAM マウスの NASH 肝およびヒトの NASH 肝において Glis2 遺伝子の発現は増加していた。ところが肝癌を発症すると癌部は非癌部に比較してマウスおよびヒトともに Glis2 の発現は有意に低下することが判明した。

2) Glis2 ノックアウトマウスは妊孕性に問題なく、メンデルの法則に従って生まれた。高脂肪食負荷 Glis2 ノックアウトマウスは高脂肪食負荷 WT に比較して肥満、糖新生増加・インスリン抵抗性・高インスリン血症を伴う糖尿病、高中性脂肪血症を認め、いわゆるメタボリック症候群・脂肪肝を呈した。更に Glis2 ノックアウトマウスの STAM マウスでは WT に比較してより早期に肝癌を発症した。以上の結果からグルタミン代謝のモジュレーターである GLS2 は生活習慣病と癌の接点において重要な役割を果たしていることが示され、今後さらにその機序を明らかにしていく予定である。

様式 4-2②

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2016年10月8日	第37回日本肥満学会 鈴木佐和子 肥満と癌の共通の分子基盤としての Phosphate Activated Glutaminase (GLS2) の役割の解明
2	2016年4月22日	第89回日本内分泌学会学術総会 鈴木佐和子 AIMAHの原因遺伝子 ARMC5 の機能解析による WNT/ β -catenin シグナル制御機構の解明
3	2016年4月21日	第89回日本内分泌学会学術総会 鈴木佐和子 生活習慣病と癌の共通の分子基盤としての GLS2 の役割の解明
4	2016年4月2日	米国内分泌学会 ENDO 2016 Sawako Suzuki Novel ARMC5 Alterations in Japanese Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia Patients
5	2015年11月28日	第25回臨床内分泌代謝 Update 招待講演 鈴木佐和子 ACTH 非依存性副腎大結節性過形成 (AIMAH) の新たな分子病態の解明
6	2015年9月26日	第16回日本内分泌学会 関東甲信越支部 学術集会 インストラクター 鈴木佐和子 AIMAHの新たな病態 ～両側副腎腫大と代謝性疾患発症のメカニズム～
7	2015年4月23日	第88回日本内分泌学会総会 鈴木佐和子 癌抑制遺伝子 p53 によるグルタミン代謝調節作用の生活習慣病と癌における役割
8	2015年4月23日	第88回日本内分泌学会総会 鈴木佐和子 AIMAHにおける WNT/ β -catenin の活性化と特異的なステロイド合成酵素発現パターン
9	2015年3月8日	米国内分泌学会 ENDO 2015 Sawako Suzuki Unusual case of BMAH who developed Cushing's syndrome resulting from the complication of black adrenal adenoma.
10	2014年11月25日	第37回日本分子生物学会年次学術集会 Sawako Suzuki A Novel regulation of pluripotency in human ES/iPS cells by Mitochondrial GLS2 through the control of glutamine metabolism.
11	2014年9月25日	第73回日本癌学会学術総会 Sawako Suzuki Mitochondrial GLS2 regulates pluripotency in human ES/iPS cells through the control of glutamine metabolism.

12	2014年7月11日	第32回内分泌代謝学サマーセミナー 鈴木佐和子 ヒト多能性幹細胞におけるp53下流遺伝子GLS2のミトコンドリア機能制御を介した幹細胞制御機構の解明
13	2014年5月23日	第57回日本糖尿病学会年次学術集会 鈴木佐和子 癌抑制遺伝子p53のグルタミン代謝制御因子GLS2を介した生活習慣病における癌抑制機構の解明
14	2014年4月25日	第87回日本内分泌学会学術総会 鈴木佐和子 AIMAHにおけるWNTシグナルの活性化と特異的なステロイド合成酵素発現プロファイルに及ぼす役割
15	2014年4月15日	18th International Vascular Biology Meeting 2014 (IVBM 2014) Sawako Suzuki GLS2 regulates mitochondrial function, Its concern in stemness regulation and cancer
16	2014年4月11日	第51回日本臨床分子医学会学術集会 鈴木佐和子 グルタミン代謝制御分子GLS2を介した癌抑制遺伝子p53機能の新局面

3. 投稿、発表予定

	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2017年度内	現在論文投稿準備中
2		
3		
4		