

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：17201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20016

研究課題名(和文) グリオーマと脂肪酸代謝関連分子の関係について

研究課題名(英文) molecules related to fatty acid metabolism in glioma

研究代表者

若宮 富浩 (Wakamiya, Tomihiro)

佐賀大学・医学部・客員研究員

研究者番号：50773769

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：グリオーマにおける脂肪酸代謝関連分子であるfatty acid synthase(FASN)とcarnitine palmitoyltransferase 1C(CPT1C)の発現について検討した。Real-time PCR法を用いてmRNAの発現を調べた。グリオーマ細胞株では無グルコースの状態ではFASN、CPT1Cの発現が亢進していた。また抗腫瘍効果があると言われているメトホルミンを投与するとCPT1Cの発現が亢進することが分かった。

研究成果の概要(英文)：We study fatty acid synthase (FASN) and carnitine palmitoyltransferase 1C (CPT1C) related to fatty acid metabolism in human gliomas. We performed an expression of mRNA by using Real-time PCR. In human glioma cell lines, Both mRNA of FASN and CPT1C increased in glucose-free medium. Metformine is known a drug with effect of anticancer agent. In the medium administrated to metformine, mRNA of CPT1C increased in the human glioma cell lines.

研究分野：脳腫瘍

キーワード：glioma CPT1C FASN metformine

1. 研究開始当初の背景

脂肪酸代謝に關与するfatty acid synthase(FASN)とcarnitine palmytoiltransferase1(CPT1)の脳特異的isoformであるCPT1Cがgliomaを含む多くの腫瘍細胞において発現していることが報告されている。我々は以前にヒトグリオーマ細胞株および外科組織標本においてFASNとCPT1Cが発現していることを報告した (wakamiya 2014 neuropathology)。

2. 研究の目的

腫瘍細胞は好氣的な環境下でありながら多量のグルコースを消費して乳酸を産生する Warburg 効果に代表されるように、通常の細胞とは異なる代謝を行っている事が報告されている。今回申請者は、なかでも腫瘍と脂肪酸代謝の關係に注目し、グリオーマ細胞における脂肪酸代謝關連分子であるカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1C(CPT1C)と脂肪酸合成酵素(FASN)の腫瘍増殖やストレス耐性への關与を檢討することで、新たなグリオーマ治療戦略の端緒とする。

3. 研究の方法

- (1) ヒトグリオーマ細胞株(U373MG, U251, U87MG, T98)を25mMDMEM培地にてconfluentまで培養した。
- (2) グルコース濃度25mM 17.2mM 12.5mM 0mMの培地に蒔き直してそれぞれの時間でRNAを抽出回収した(RNeasy Mini kit)。
- (3) RT-PCR(StepOnePlus)にて mRNA FASN および

CPT1Cの定量的解析を行った。

- (4) グルコース濃度25mM 12.5mMの培地にメトフォルミン(1mM 5mM 10mM 25mM)を投与してRNAを回収した。

4. 研究成果

2016年度に、飢餓状態におけるヒトグリオーマ細胞株(U373MG, U251, U87MG, T98)のCPT1CとFASNのmRNAの発現に関してReal-time PCR法を用いて発現量を相対的に評価した。Glucose濃度を25mM 17.2 mM 12.5mM 0mMにmedium changeをしてから6時間後、24時間後、48時間後のそれぞれの培養細胞からmRNAを抽出して、cDNAを作製し、real-time PCRにて発現量を検討した(図1)。結果としてmedium changeしてから48時間後の細胞株(U87MG U373MG T98)で特にグルコースフリーのmediumにおいてCPT1C, FASNの発現が亢進していることが分かった。またそれは色々なグリオーマ細胞株においてグルコース濃度に応じて発現量が変化することが示唆された(2017年癌学会学術総会でポスター発表)。2017年度はグリオーマ細胞株において抗腫瘍効果があると言われるメトフォルミン投与におけるCPT1Cの発現量に関してReal-time PCR法を用いて検討した(図2)。メトフォルミンの濃度が増えるとCPT1Cの発現量も増加してストレス耐性にCPT1Cが關与している可能性が考えられた。

図1：各種グルコース濃度(0 12.5mM 17.2mM 25mM)の培養時間(6hr 24hr 48hr)とFASN,CPT1CのmRNA発現に関して

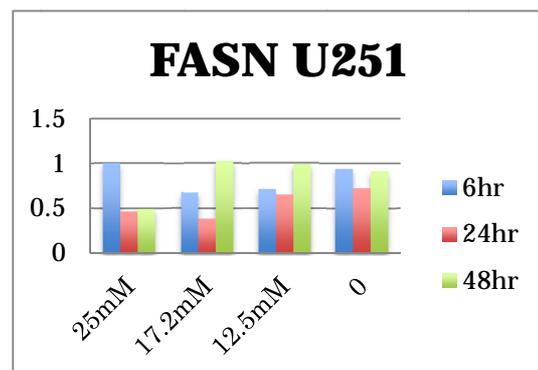
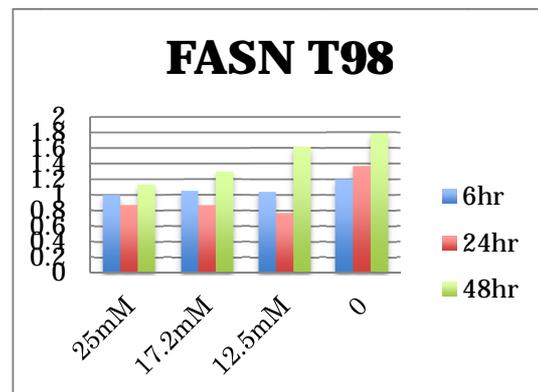
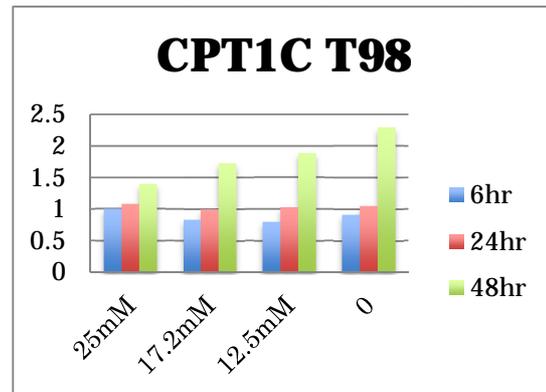
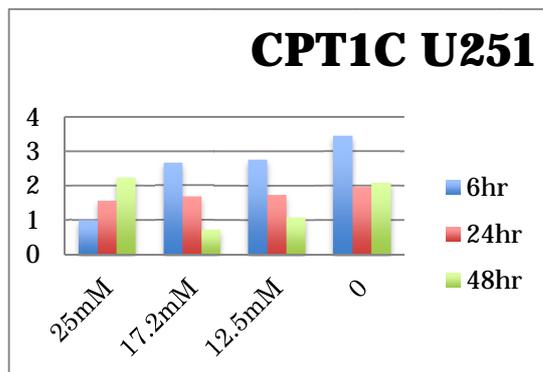
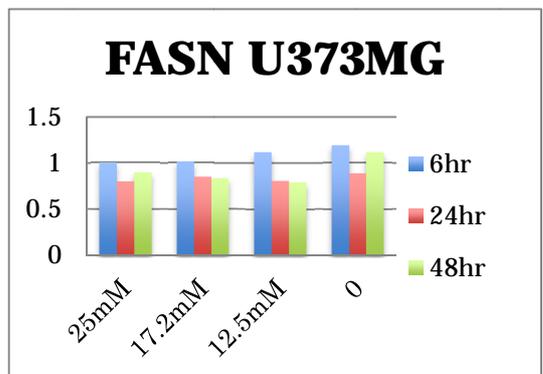
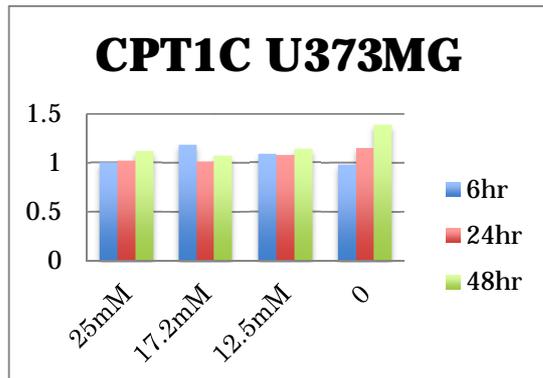
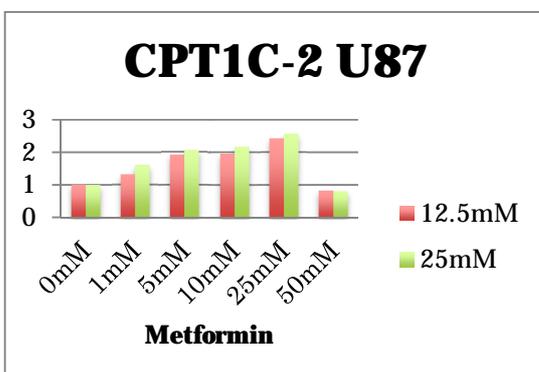
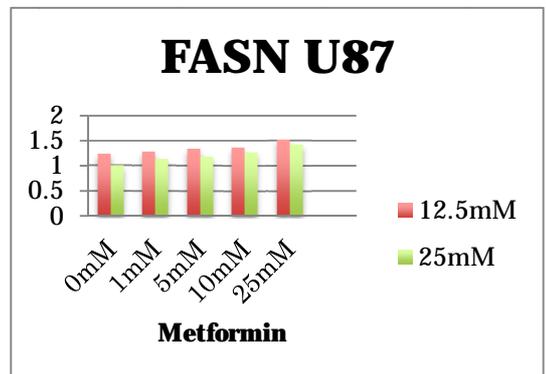
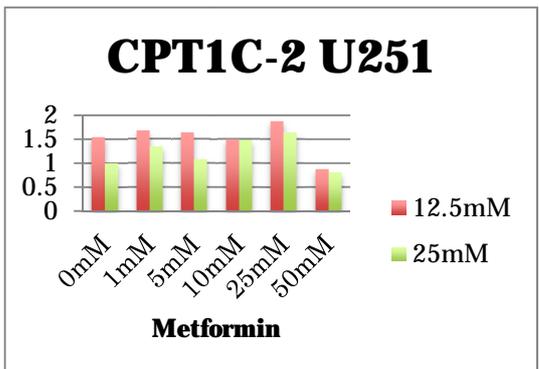
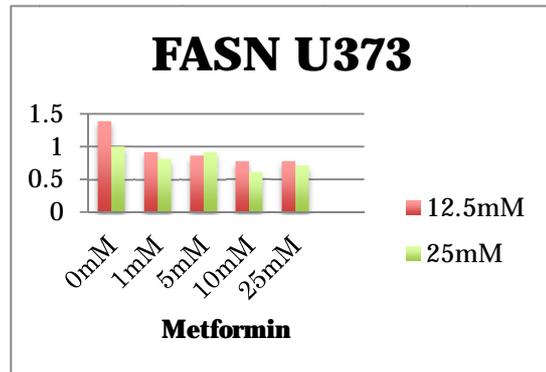
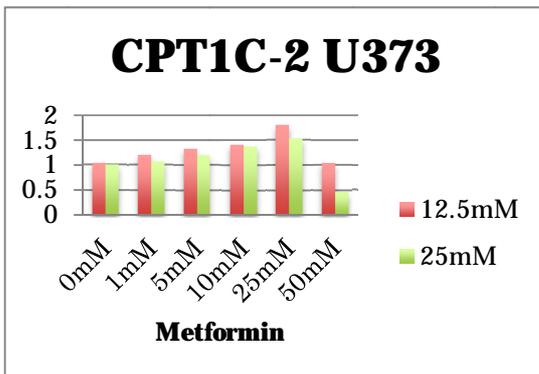


図2：グルコース濃度 25mM と 12.5mM の培地に metformine(0mM 1mM 5mM 10mM 25mM)を負荷した時の CPT1C と FASN の mRNA の発現に関して



5 . 主な発表論文等
(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には
下線)

[学会発表] (計 1 件)

Increase of mRNA levels of fatty acid
synthase and carnitine palmitoyltransferase
1C in starved human glioma cell lines.

Tomihiko Wakamiya, Yukiko Nakahara,
Motofumi Koguchi, Hiroshi Ito, Tatsuya

Abe. 2016 年日本癌学会総会

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

若宮 富浩 (Tomihiko Wakamiya)

研究者番号 : 50773769 佐賀大学医学部客員研究
員