

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：32703

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2022

課題番号：21K21101

研究課題名（和文）癌特異的カベオラ異常を介した予後不良因子GPRC5Bの新たな機能解明

研究課題名（英文）Elucidation of new functions of GPRC5B, a poor prognostic factor mediated by cancer-specific caveola

研究代表者

金森 慶亮（Kanamori, Keisuke）

神奈川歯科大学・歯学部・助教

研究者番号：70911296

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）：オープンデータベースを用いたGPRC5B発現量と各担がん患者の5年生存率の比較から、多くのがん種においてGPRC5Bが予後因子として作用する可能性が示唆された。頭頸部扁平上皮癌細胞株を用いた分子生物学的検討により、GPRC5Bは頭頸部扁平上皮癌細胞株において、糖飢餓によって誘導されるアポトーシス回避への関与が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

診断時にGPRC5Bの発現レベルを検討することで、ケトン食療法の治療前効果判定のマーカーとして応用できる可能性がある。GPRC5Bは受容体であるため、結合するリガンドを同定することで将来的に分子標的治療薬(抗体薬)としての応用も十分可能であると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Comparison of GPRC5B expression levels and 5-year survival rates in each cancer carrier using an open database suggests that GPRC5B may act as a prognostic factor in many cancer types. Molecular biology studies using head and neck squamous cell carcinoma cell lines suggest that GPRC5B is involved in avoidance of glucose starvation-induced apoptosis in head and neck squamous cell cell lines.

研究分野：口腔癌、頭頸部癌

キーワード：GPRC5B 頭頸部扁平上皮癌 癌糖代謝 口腔癌

1. 研究開始当初の背景

エネルギーの代謝は生物が生存するために必須である。それゆえ、生体におけるエネルギーの貯蔵と消費のバランスが崩れることは、肥満や羸瘦などの重大な疾病を引き起こす。通常、生体は恒常性によってエネルギーの貯蔵と消費のバランスを保つが、如何なる分子が生体にとって必要となるエネルギー量を検知しているかは不明であった。近年、頭頸部扁平上皮癌ではじめてクローニングされた GPRC5 ファミリーの 1 つである GPRC5B は、細胞膜上の脂質ラフトに局在する 7 回膜貫通型受容体であり、細胞外のグルコースを感知し、細胞内に情報伝達するセンサーとしての役割を有することが報告された。GPRC5B はショウジョウバエの BOSS 遺伝子と相同性があり、グルコースセンサーとしての機能を有する領域は、ショウジョウバエでもよく保存されている。GPRC5B/BOSS 遺伝子は、Fyn-IKK シグナルを活性化させ、脂肪組織内での炎症反応を惹起し、脂肪組織の蓄積に関与する分子であることが明らかとなった。また、GPRC5B ノックアウトマウスにおいて、腹腔内投与されたグルコースの消費が速やかであることや、GPRC5B がスフィンゴミエリンシンターゼ 2 のリン酸化を誘導し、インスリン抵抗性に関与することが示されたことから、現在、GPRC5B は糖尿病の原因遺伝子として注目されている。頭頸部扁平上皮癌を含む多くの悪性腫瘍は、生存や増殖するために多くのグルコースを必要とする。癌細胞に取り込まれたグルコースは、解糖系における ATP の産生や、ペントースリン酸経路における細胞増殖や生存に必要な基質の合成に利用される。このグルコースに依存した癌の性質は、臨床的にも広く応用されている。画像検査の 1 つである fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) imaging (FDG-PET) は、グルコースの 2 位の水素基を陽電子放出核種であるフッ素 18 に置換したグルコース誘導体を癌細胞に取り込ませて、癌の診断や早期検出に用いられる重要な検査法である。さらに、この 2-デオキシグルコースは、グルコースの代謝を競合的に拮抗し、解糖系とペントースリン酸経路を阻害するため、抗腫瘍効果を示す物質として研究されている。その他の癌のグルコース代謝に着目した研究であるケトン食療は、担癌患者のグルコース摂取量を制限することで、臨床的な抗腫瘍効果、さらには活性酸素の産生を介した抗がん剤や放射線治療の増強効果を得ている。従ってグルコース代謝に関与する分子 GPRC5B は、糖尿病に対して急速に研究が進んでいるものの、この分子の癌に対する役割についてはほとんど報告されていない。近年、正常細胞で GPRC5B が、細胞外グルコースの感知や代謝、さらにはインスリン抵抗性に関与する分子であることが証明され、糖尿病原因遺伝子として飛躍的に研究が進んでいるが、悪性腫瘍での役割については未だ報告がなく、癌の糖代謝機構の解明が待たれる状況であった。

2. 研究の目的

正常細胞における GPRC5B は、細胞外からの糖の取り込みを制御していることが分かっているが、癌細胞における機能は不明なままであった。そこで、GPRC5B の発現が癌にいかに関与があるかを、一般的に糖の取り込みが活発と言われている頭頸部扁平上皮癌細胞株を用いて検討を試みた。

3. 研究の方法

公開データベース Protein Atlas を用いて、頭頸部、乳房、胃、膵臓、大腸の各がん患者を対象にがん組織中の GPRC5B の発現レベルと予後を調査した。頭頸部扁平上皮癌細胞株 6 種

を入手し、GPCR5B の発現と培地中の糖濃度依存的な生存活性を比較検討した。さらに、最も発現の少なかった細胞株に GPCR5B を強制発現させコントロール細胞(Mock)との比較検討を行った。細胞増殖は増殖活性測定用試薬および細胞数測定により検討した。アポトーシスおよびネクローシスを生じた細胞は専用の染色キットを用いて蛍光染色し、定量解析した。

4. 研究成果

頭頸部をはじめ対象とした各がん患者はいずれも、がん組織中の GPCR5B が高発現している群で5年生存率が低かった。細胞株6種は、GPCR5B の発現が高い細胞株ほど、培地中の糖濃度低下による飢餓ストレス下においても生存活性が高い傾向を示した。更に糖不含培地培養下における GPCR5B 強制発現細胞株は Mock と比較してアポトーシスが有意に抑制されていた。したがって、多くのがん種において GPCR5B が予後因子として作用する可能性が示唆された。GPCR5B は頭頸部扁平上皮癌細胞株において、Glc 飢餓によって誘導されるアポトーシス回避への関与が考えられた。がん細胞が Glc 代謝において、新たな経路を獲得する可能性を示唆するものであり、Glucose-GPCR5B シグナルが悪性化メカニズム解明に寄与することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 KANAMORI Keisuke, OZAWA Shigeyuki, IWABUCHI Hiroshi, IKOMA Takeharu, SUZUKI Kenji, TANAKA Kae, YOSHIMURA SAWAI Natsuko, ABE Takahiro, KATO Yasumasa, HATA Ryu-Ichiro, KOBAYASHI Masaru	4. 巻 44
2. 論文標題 GPCR5B (G protein-coupled receptor class C group 5 member B) suppresses glucose starvation-induced apoptosis in head-and-neck squamous cell carcinoma	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biomedical Research	6. 最初と最後の頁 1~7
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2220/biomedres.44.1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------