

## 論文審査の要旨

報告番号	総論第 22 号	学位申請者	坂元 顕久
審査委員	主査	岸田 昭世	学位
	副査	小澤 政之	副査
	副査	夏越 祥次	副査
<p><b>Lysine demethylase LSD1 coordinates glycolytic and mitochondrial metabolism in hepatocellular carcinoma cells</b>  (リジン脱メチル化酵素 LSD1 は肝癌細胞において解糖系とミトコンドリア代謝とを調整する)</p> <p>癌細胞などの増殖細胞では、通常酸素濃度環境下でもエネルギー代謝はミトコンドリア呼吸から解糖系依存へとシフトしている。この癌特有のエネルギー代謝は、栄養や酸素などが限られた癌微小環境においても、最大限の細胞増殖能を得るための戦略的な代謝リモデリングであると考えられている。このリモデリングの過程には、エビジェネティックな機構が関与すると考えられているが、その分子機序は殆ど解明されていない。</p> <p>LSD1 (Lysine Specific Demethylase 1) は、ヒストン H3 の 4 番目のリジン残基 (H3K4) のメチル化を脱メチル化して遺伝子発現を抑制するヒストン脱メチル化酵素で、多くの癌で高発現していることが分かっている。これまで申請者らは、LSD1 が脂肪細胞でエネルギー消費関連遺伝子の発現を抑制することを報告している。そこで今回申請者は肝細胞癌細胞を用いて、LSD1 が癌細胞内の代謝リモデリングへ及ぼす影響を検討し、以下の知見を得た。</p> <p>① LSD1 をノックダウン (KD) した肝細胞癌では、エネルギー産生が解糖系からミトコンドリア呼吸へとシフトした。</p> <p>② 遺伝子発現解析から、LSD1-KD 細胞では解糖系関連遺伝子群の発現が低下しており、反対にミトコンドリアのβ酸化関連遺伝子の発現が誘導されていた。</p> <p>③ 肝細胞癌細胞において主要なグルコース輸送体である GLUT1 (Glucose transporter 1) は、LSD1 をノックダウンすると減少した。また、ヒトの肝細胞癌組織標本でも LSD1 と GLUT1 との発現の間に正の相関関係を認めた。</p> <p>④ LSD1 はミトコンドリア代謝関連遺伝子のプロモーター領域に直接結合し、ヒストン H3K4 のメチル化を脱メチル化することで遺伝子発現を抑制した。</p> <p>⑤ LSD1-KD 細胞では低酸素応答性転写因子 HIF-1α (hypoxia inducible factor-1α) のタンパク質量が減少し、それに伴い解糖系関連遺伝子の発現が抑制された。</p> <p>⑥ マウス移植実験では、コントロールと比べ LSD1-KD 腫瘍の方が小さく、解糖系遺伝子の多くが発現低下しており、腫瘍内の代謝変化が腫瘍増殖抑制の一因と思われた。</p> <p>以上の結果より、LSD1 がミトコンドリア呼吸を抑制し、同時に解糖系活性を亢進させる重要な制御因子であり、その阻害は癌特有の代謝を変化させることが示された。今後、本研究結果を背景とした LSD1 の癌特異的代謝における分子機序の更なる解明と、この分子機序を標的とした抗がん剤の開発が期待される。</p> <p>よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。</p>			