

## 26F-am05

オートファジーを介した糖代謝シフトががん細胞生存や抗がん剤に対する感受性に及ぼす影響

○青木 重樹<sup>1</sup>, 平尾 卓也<sup>1</sup>, 守田 倫恵<sup>1</sup>, 山口 正視<sup>2</sup>, 菊谷 芽久美<sup>1</sup>, 知花 博治<sup>2</sup>, 伊藤 晃成<sup>1</sup> (<sup>1</sup>千葉大院薬, <sup>2</sup>千葉大真菌セ)

【目的】がん細胞は、酸素の有無にかかわらず、解糖系より生存エネルギーである ATP を獲得している。以前に我々は、解糖系への依存度の高い急性リンパ性白血病 (ALL) 細胞を用いて、解糖系の抑制時にオートファジーが生存をサポートすることを報告した。本研究ではまず、解糖系を抑制した ALL 細胞の生存エネルギー獲得機構について検討した。また、ALL 治療において抗がん剤と併用される糖質コルチコイド (GC) が解糖系の抑制作用を有していることを見出している。そこで、GC 曝露を受けた ALL 細胞が細胞内エネルギー代謝経路をどのように変動させ、それが抗がん剤に対する感受性にどう影響するか検討した。

【方法】ヒト ALL 細胞として CCRF-CEM 細胞を用いた。培養液中の糖源を置換して解糖系を抑制した条件下で、オートファジーやミトコンドリアによる酸化リン酸化 (OXPHOS) といった代替エネルギー獲得経路が ALL 細胞生存に与える影響について評価し、亢進したオートファジーによるミトコンドリア機能の調節作用を検討した。さらに、GC 曝露に伴うオートファジーの亢進とそれに付随したミトコンドリア機能の上昇と、抗がん剤に対する感受性との関係性を評価した。

【結果・考察】糖源の置換や GC の曝露による解糖系の抑制によってオートファジーが亢進し、続くミトコンドリア機能の上昇、OXPHOS を介した ATP 産生の亢進が、ALL 細胞の生存維持に寄与していることが示された。また、ミトコンドリア障害作用を持つ抗がん剤と GC を共曝露することによって ALL 細胞の細胞死が増強されることが見出され、オートファジー亢進との連関も示唆された。以上より、オートファジーは、ミトコンドリア機能の調節作用を介してがん細胞の生存に寄与し、さらに、抗がん剤の効果をも左右しうる重要な因子となると考えている。