

○山口 憲孝¹, 山口 直人², 高野 博之¹

¹千葉大院薬 分子心血管薬理学, ²千葉大院薬 分子細胞生物学

上皮間葉転換 (EMT) は、上皮細胞が間葉細胞様の形質を獲得する現象であり、癌細胞の転移・浸潤や薬剤抵抗性に関わることが知られている。さらに最近では、EMT によって細胞内代謝リモデリングが誘導され解糖系やグルタミン代謝が亢進することもわかってきている。従って、EMT は、間葉細胞様形質に加え細胞内代謝リモデリングを誘導して癌悪性化を促進すると考えられるが、EMT によって細胞内代謝リモデリングが誘導される分子機構についてはよくわかっていない。我々は、最近、EMT の新規誘導因子として転写共役因子 VGLL3 を同定した。VGLL3 をヒト肺癌細胞株 A549 に安定発現させたところ、上皮マーカー E-cadherin の減少や間葉マーカー SNAIL の上昇とともに、細胞接着の低下や運動性の亢進が認められ、EMT が誘導されることがわかった。次に、細胞内代謝物のメタボローム解析を行ったところ、VGLL3 の安定発現細胞では、解糖系関連分子やグルタミン代謝関連分子に加え、ポリアミンの量が増加していることがわかった。さらに、VGLL3 安定発現細胞では増殖性が亢進しており、ポリアミン合成阻害剤の添加によって増殖性が低下することが判明した。これらのことから、VGLL3 は EMT のみならず細胞内代謝リモデリングを誘導して細胞の増殖性を促進することが示された。一部の間葉系癌細胞株では VGLL3 が高発現しており、VGLL3 は EMT や細胞内代謝リモデリングを誘導して癌悪性化を促進していると考えられる。現在、VGLL3 の詳細な分子機能について解析を行っている。