

博士論文（要約）

低 pH 環境における転写応答機構の解明

東京大学大学院・工学系研究科・先端学際工学専攻

近藤 彩乃

これまでがん細胞が腫瘍微小環境に適応することで、がんの悪性化や治療抵抗性が引き起こされること、また、この環境適応にはエピゲノム制御、転写制御、シグナル伝達経路、代謝のリプログラミングが関わることが明らかとなってきた。しかし、腫瘍微小環境の1要素である低 pH 環境は、低酸素に対する細胞応答の「結果」として捉えられており、低 pH 環境における細胞応答を担うエピゲノム制御、転写制御因子、シグナル伝達経路、代謝経路への影響に関してはこれまで明らかとされていなかった。本研究では、低 pH 環境に着目して検討を行い、①低 pH 環境が細胞特性に与える影響、②低 pH 環境のトランスクリプトーム、エピゲノムに対する影響、③低 pH 環境における転写制御因子、④転写因子の低 pH 環境での機能について検討した。

第2章では低 pH における細胞培養系の樹立、及び、低 pH 環境が細胞形態や細胞増殖、細胞接着、浸潤能や遊走能等に影響を与えることを見出した。第3章では、低 pH 環境に細胞が応答して、がん細胞がヌクレオソームやヒストン修飾を変化させ、トランスクリプトームに影響を与えることを示し、低 pH 環境における上流転写制御因子候補として SREBP1, SREBP2 を絞り込んだ。第4章では、低 pH 環境下で SREBPファミリーの中でも SREBP2 がタンパク質翻訳後のプロセッシングを受け活性化されること、またこの現象は様々ながん細胞や正常細胞に共通して起こることを見出した。第5章では、低 pH 環境における SREBP2 の転写標的遺伝子を同定し、SREBP2 がコレステロール生合成経路酵素群及びがんの酢酸代謝経路において重要な ACSS2 の発現を亢進させ細胞増殖に寄与する事、また、低 pH 環境における SREBP2 の転写標的は複数のがん種において予後不良因子である事を明らかとした。

低 pH 環境を低酸素環境の単なる「結果」として捉えるのではなく、低酸素とは異なる細胞応答を引き起こす「原因」となりうる可能性に着目し、実際に低 pH 環境でがん細胞が未知の制御因子による新たな細胞応答を示す事を明らかとした点に独創性がある。また低 pH 環境で活性化される転写因子は現在まで報告がなく、低 pH 環境で活性化される転写因子として SREBP2 の同定には新規性がある。また、SREBP1はがんにおける栄養飢餓時や細胞膜の合成への寄与が報告されているが、SREBP2 のがんにおける活性化、特に低 pH での活性化は新しい知見である。低 pH 環境におけるがん代謝の変化は未解明であったが、コレステロール生合成経路関連代謝酵素が

発現亢進することに加え、低栄養環境と同様に **ACSS2** による酢酸代謝への代謝リプログラミングが起こる可能性が示唆された点は、がんの新たな特性を理解する上で重要な発見と考えられる。

最後に、低 **pH** 環境における **SREBP2** の活性化は、膵臓がん由来細胞株に限らず種々のがん種由来細胞株や正常細胞株においても観察されたことから、将来、**SREBP2** に着目したがんに対する新規治療薬の開発のみならず、生体に起こりうる様々なアシドーシス疾患における病態の克服、及び、治療薬の開発に繋がることが期待できる。