

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26463040

研究課題名(和文) 口腔扁平上皮癌細胞におけるグリコーゲン代謝の解明

研究課題名(英文) Analysis on glycogen metabolism in oral squamous cell carcinoma

研究代表者

栗田 浩 (KURITA, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10273103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：口腔癌細胞内のグリコーゲンは癌細胞増殖に必要なエネルギーおよび核酸、脂質などの供給源であると考えられる。本研究の目的は、グリコーゲンの代謝を究明し、さらにその後控える癌細胞の代謝異常を解明することである。今回の研究結果では、口腔扁平上皮癌細胞は解糖系にてエネルギーを得ていると考えられていたが、グリコーゲン→グルコース→解糖系という単純な経路ではなく、アミノ酸代謝等によりエネルギーを得ている可能性が示された。今後、アミノ酸やグルクロン酸、また、核酸等の代謝をさらに検討し癌細胞の代謝を検討する必要がある。

研究成果の概要(英文)：It is thought that the glycogen is one of key sources in supplying energy, nucleic acid, and lipid necessary for cancer cell proliferation in oral squamous cell carcinoma. The purpose of this study is to analyze metabolism of glycogen and to elucidate metabolism abnormality in oral squamous cell carcinoma. The results of this study suggested that oral squamous cell carcinoma cell got energy not simply in the glycolytic pathway, a simple course called the glycogen glucose glycolytic pathway, and they also suggested the possibility that oral squamous cell carcinoma might get energy by amino acid metabolism. It will be necessary to examine the metabolism of amino acid, glucuronic acid, and nucleic acids etc., and to analyze the specificity in the metabolism of oral squamous cell carcinoma.

研究分野：口腔外科学

キーワード：グリコーゲン 口腔扁平上皮癌 代謝 解糖系



を用いてメタボローム解析を行った。CE-TOFMSにおいては、アニオン・フォーマットにて各種糖代謝中間体及び有機酸を、カチオン・フォーマットにて各種アミノ酸及びヌクレオチドを対象として、同定及び定量を行った。得られたデータは、バイオインフォマティクスの解析し、代謝中間体・代謝産物データベースに基づいた既存代謝経路への割り付けや癌細胞に特異的な代謝経路及び新規代謝経路を検討した

#### 4. 研究成果

##### (1) グルコース-6-リン酸の代謝の解明

口腔扁平上皮癌組織を用いて、グルコース-6-リン酸の代謝酵素である Glucokinase、Phosphoglucomutase3、Glucose-6-phosphatase の発現を免疫組織学的に検討した結果、OSCC では、グリコーゲンとグルコース-6-リン酸間の代謝に関与する酵素である Glucose-6-phosphatase の発現が更新していることが明らかとなった (図2)。

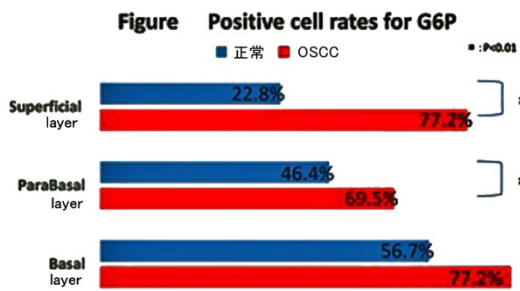


図2：正常およびOSCC組織におけるGlucose-6-phosphataseの発現状況

Glucose-6-phosphataseは、グルコース-6-リン酸からグルコースに変換する酵素である。一般的には、本酵素の働きが低下することにより、グルコース-6-リン酸が増加して、解糖系へ流れ込むと考えられている。しかし本研究結果では、OSCCにおいては本酵素の活性が高まっており、OSCC組織においてグリコーゲンの利用は進んでいるものの、解糖系の亢進とは関連が無い可能性が示唆された。

##### (2) グリコーゲン代謝バランスの解明

口腔扁平上皮癌組織 (11 検体) および性状口腔上皮組織 (11 検体) についてメタボローム解析を行った。

中心炭素代謝に関する結果 (図3) では、癌組織ではグルコース-6-リン酸からTCAサイクルに至る代謝物質 (3-PG、2-PG、PEP) は見られず、OSCCでは解糖系が亢進していない可能性が示された。

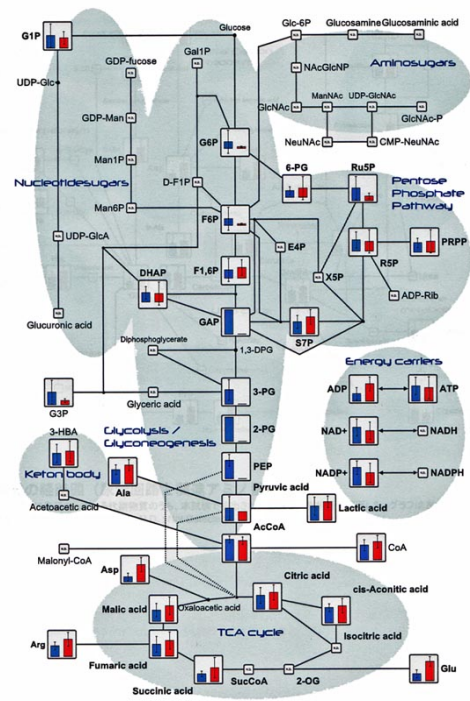


図3：代謝物質の経路図 (中心炭素代謝)

##### (3) 癌細胞の代謝経路の解明

グリコーゲン→グルコース→解糖系への移行で観察される物質が癌では観察されず、グルコースは解糖系に移行していない可能性が示唆された。その代わりにグルタミン酸やアミノ酸が癌組織で多く検出されており、グルタミン代謝やアミノ酸を利用したエネルギー産生が行われている可能性がある。また、グリコーゲン→グルコース→G6Pは、ペントースリン酸経路に取り込まれ核酸の合成に関わっている可能性が示唆された (図4)。

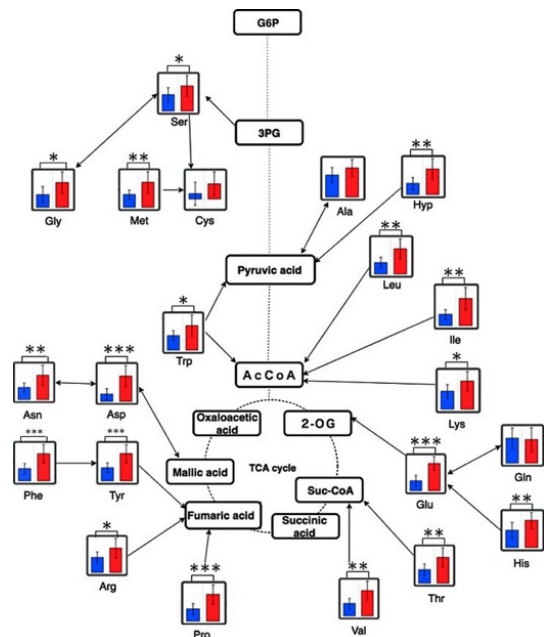


図4：代謝物質の経路 (関連アミノ酸)

本研究成果から、OSCC等の癌細胞は解糖系にてエネルギーを得ていると考えられていたが、グリコーゲン→グルコース→解糖系という単純な経路ではなく、アミノ酸代謝等によりエネルギーを得ている可能性が示された。今後、アミノ酸やグルクロン酸、また、核酸等の代謝をさらに検討し癌細胞の代謝を検討する必要がある。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計1件)

①Yamada S, Kurita H, Shimane T, Uehara S, Tanaka H. Estimation of the width of free margin with a significant impact on local recurrence in surgical resection of oral squamous cell carcinoma. Int J Oral Maxillofac Surg 45, 147-152, 2016, 査読あり

〔学会発表〕 (計4件)

①相澤仁志、山田慎一、鎌田孝広、近藤英司、田中宏和、嶋根 哲、伊藤隆一、李 穎輝、栗田 浩、口腔扁平上皮癌ヨード不染域におけるグリコーゲン代謝経路内グルコース消費の検討、第54回日本癌治療学会学術集会, 2016. 10. 20, 横浜市

②Yoshimura N, Kurita H, Li Y, Aizawa H, Use of glucose in glycogen metabolism in iodine non-stained oral dysplastic/malignant epithelium, 94<sup>th</sup> IADR General Session, 2016. 6. 22, Seoul, Korea

③相澤仁志、嶋根 哲、上原 忍、鎌田孝広、林 清永、寺本祐二、栗田 浩, 第59回日本口腔外科学会総会学術大会, 2014. 10. 17, 幕張

④Aizawa H, Shimane T, Qi F, Li Y, Xiao T, Kurita H. Vital staining with iodine solution: Research of glycogen metabolism in oral squamous cell carcinoma. 96<sup>th</sup> AOMS Annual Meeting, Scientific Sessions & Exhibition. 2014. 9. 8. Honolulu, USA

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

栗田 浩 (KURITA, Hiroshi)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：10273103