



令和3年11月1日

報道機関 各位

東北大学大学院歯学研究科

がん細胞の糖代謝に対する酸素濃度急変動の影響

【発表のポイント】

- ・ がん組織は組織増大に伴う酸素消費拡大などにより低酸素環境となるが、血流増加や播種・転移の際は、酸素濃度の急激な上昇が起きることも想定される。
- ・ 低酸素環境で培養されたがん細胞を正常酸素濃度環境下に移すと、代謝(酸産生)活性が大きく上昇し、正常酸素濃度環境下で培養したがん細胞の代謝活性よりも高くなった。
- ・ この酸産生増加は主に乳酸以外の酸であることから、酸化的リン酸化が活性化され、それに伴いエネルギー供給が急増すると示唆された。

【概要】

がん組織は、組織増大に伴う酸素消費の拡大などにより低酸素環境となりやすい一方、血流の増加や転移・播種の際には、周囲の酸素分圧が再び急増することが想定されます。

東北大学大学院歯学研究科口腔生化学分野の高橋信博教授、鷺尾純平講師および同研究科口腔システム補綴学分野の篠原優太医員らの研究グループは、代表的な口腔がんである口腔扁平上皮がん細胞を用いて、酸素濃度を変えて培養及び糖代謝活性測定を行いました。その結果、低酸素環境(1%)で培養したがん細胞を正常酸素濃度環境に移して糖代謝させると、代謝活性(酸産生活性)が大きく増加し、正常酸素濃度環境下で培養したがん細胞の代謝活性よりも高くなることがわかりました。正常細胞ではこのような現象は見られませんでした。この時に増加した酸は主に乳酸以外の酸であり、酸素濃度の急増が酸化的リン酸化を活性化し、エネルギー供給を急増することが示唆されました。

以上のことから、がん研究においては、周囲の酸素濃度の「変化」の影響を考慮しながら、その複雑な代謝機構を明らかにすることが必要と考えられました。

本研究成果は、令和3年10月22日付でPLOS ONE誌に掲載されました。

研究背景

がん組織の特徴

- ① 酸素濃度が変動しやすい(組織増大に伴う酸素消費増大、血流供給の増減、播種・転移に伴う周辺酸素濃度変化)
- ② 糖代謝として解糖への依存度が高い(ワールブルグ効果)
→ **このような酸素濃度変化が細胞の糖代謝に及ぼす影響は不明。**

研究成果

低酸素濃度環境で培養されたがん細胞を正常酸素濃度環境に移すと、糖代謝(酸産生)活性を大きく上昇させました。さらに、代謝活性上昇とともに乳酸以外の酸が増加したことから、酸化的リン酸化の活性化とそれに伴うエネルギー供給が急増する可能性が示されました。

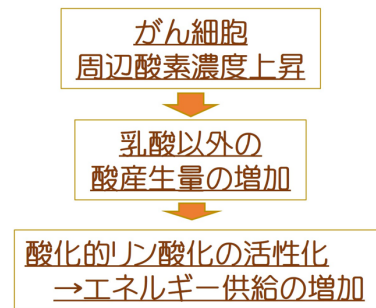
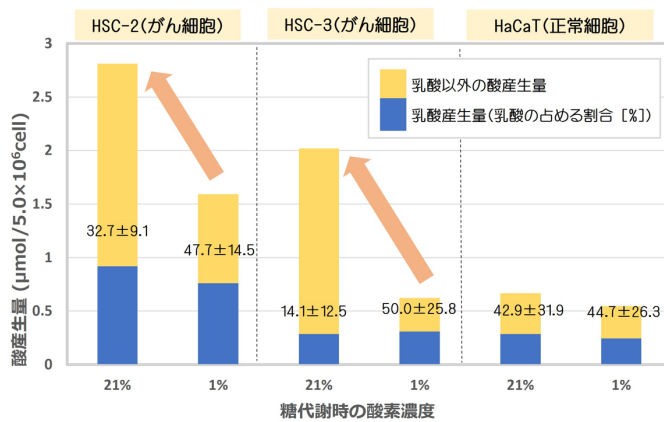


図:本研究の概要

【研究の背景】

がん組織は、急速な組織増大に伴う酸素消費拡大や、その増大速度に血管新生が追い付かないことによる酸素供給逼迫により、低酸素環境となりやすい一方で、血管新生に伴う血流回復や、がん細胞の転移・播種の際には、がん細胞周囲の酸素分圧が再び急増することが想定されます。これまでのがん研究においては、低酸素環境による影響が調べられてきましたが、単なる低酸素化だけではなく、酸素濃度の再上昇を含めた“変動”という視点を加え、その影響を検討することが必要ではないかと考えました。そこで本研究では、酸素濃度の急変動が、口腔扁平上皮癌の糖代謝活性およびその代謝機構に及ぼす影響を調べました。

【方法】

本研究には、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 (HSC-2 および HSC-3)、正常ヒト角化上皮細胞株 (HaCaT) を使用しました。正常酸素濃度下 (21%) および低酸素濃度下 (1%) で培養した各細胞の糖代謝活性を、pH stat システムを用いた代謝活性リアルタイムモニタリングシステムを用いて、正常酸素濃度下および低酸素濃度下で測定しました。その際、糖代謝に伴い産生された各有機酸と活性酸素種 (ROS) を、それぞれ HPLC 及び ROS 活性 assay kit を用いて測定しました。また、代謝変化において、電子伝達系への影響を検討するため、電子伝達系阻害剤であるロテノンを加えた比較実験を合わせて行いました。

【結果】

低酸素環境下で培養したがん細胞 (HSC-2 及び HSC-3) を、正常酸素濃度環境に移して糖代謝させた際の代謝活性は、低酸素環境下での活性と比較して、大きな増加 (1.44-4.79 倍) を認め、正常酸素濃度下で培養したがん細胞の代謝活性よりも高くなることがわかりました。また、この活性上昇 (酸産生量の増加) の大半は、乳酸以外の酸産生の増加 (2.31-6.92 倍) であることが明らかとなりました。一方、正常細胞 (HaCaT) では、このような現象は見られませんでした。

また、ROS 産生量は、総じて正常酸素濃度下での代謝の際により高く検出され、特に低酸素環境で培養した HSC-3 で高くなりました。さらに、低酸素環境下で培養した HSC-3 に正常酸素濃度環境で糖代謝させた際に、ロテノンを添加したところ、有意ではないものの酸産生量が低下しました。

一方、正常酸素濃度下で培養した細胞では、低酸素環境に移して糖代謝させた際の代謝活性は、正常細胞 (HaCaT 細胞) においてのみ、正常酸素濃度下での活性と比較して低下 (0.54-0.63 倍) を認めましたが、がん細胞では殆ど変化が見られませんでした。また、糖代謝に伴い産生された総酸産生量に占める乳酸の割合は、がん細胞では 23.6-36.6% と高く、また正常細胞では 11% 以下と低い値を示しました。ともに代謝時の酸素濃度の影響はほとんどありませんでした。

【考察・結論・研究の意義】

がん細胞の糖代謝活性は、低酸素化の影響は受け難い一方で、酸素濃度上昇時に大きな変化を示しました。また、この酸素濃度の急上昇による糖代謝活性化に伴って確認された乳酸以外の酸産生亢進は、TCA サイクルを経て電子伝達系に至る酸化リン酸化が活性化され、エネルギー供給が急増することを示唆しており、また合わせて観察された ROS 産生増加は、細胞傷害やシグナル伝達を介する表現型の変化が起こっている可能性を示していると考えられます。

本研究結果から、がん細胞の代謝研究には、複雑にその様相が変化していくがん細胞周囲の微小環境の“変化”、特に酸素濃度の「急変動」を考慮しながら行う必要性があることが示され、今後のがん研究に新たな視点を与えるものとなりました。

【論文情報】

Title: Hypoxically cultured cells of oral squamous cell carcinoma increased their glucose metabolic activity under normoxic conditions

Authors: Yuta Shinohara , Jumpei Washio , Yuri Kobayashi , Yuki Abiko , Keiichi Sasaki and Nobuhiro Takahashi

Journal: PLOS ONE

DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254966>

【問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

口腔生化学分野

教授 高橋 信博(たかはし のぶひろ)

講師 鷺尾 純平(わしお じゅんぺい)

電話 022-717-8294 / 8295

E-mail: OEB@dent.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院歯学研究科

広報室

電話 022-717-8260

E-mail: den-koho@grp.tohoku.ac.jp