

GPAM mediated lysophosphatidic acid synthesis regulates mitochondrial dynamics in acute myeloid leukemia

入船, 秀俊

<https://hdl.handle.net/2324/7165090>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :
権利関係 : Creative Commons Attribution International

氏名： 入船 秀俊

論文名： GPAM mediated lysophosphatidic acid synthesis regulates mitochondrial dynamics in acute myeloid leukemia

(Glycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrialを介したリゾホスファチジン酸合成は急性骨髄性白血病のミトコンドリアダイナミクスを制御する)

区分： 甲

論文内容の要旨

近年、急性骨髄性白血病 (AML) などの悪性腫瘍において特異的代謝が重要な役割を果たすことが報告されている。我々はAMLに特異的な新規の代謝経路及び治療標的を同定するため患者由来のAML細胞あるいは臍帯血などの正常造血幹前駆細胞から代謝物質を抽出し、116種類の代謝物質の網羅的なスクリーニングを行った。その結果、AML細胞では正常造血幹前駆細胞と比較して、細胞内に含まれるグリセロール3-リン酸 (G3P) の量が少ないことが分かり、AML細胞におけるG3P代謝の特異性が示唆された。

G3Pは脂質代謝の律速酵素であるGlycerol-3-phosphate acyltransferase (GPAT) の働きによりトリアシルグリセロールやリン脂質の前駆物質であるリゾホスファチジン酸 (LPA) へと変換される。このGPATには4つのアイソザイムが存在するが、AML細胞ではGlycerol-3-phosphate acyltransferase, mitochondrial (GPAM) が正常血液細胞と比較して高発現していた。さらにAML細胞におけるGPAMの遺伝子発現をshort hairpin RNAを用いてノックダウンすることにより、AML細胞の増殖がin vitro/in vivoいずれにおいても抑制された。

GPAMはミトコンドリア外膜に局在しており、ミトコンドリアの融合・分裂 (ミトコンドリアダイナミクス) や酸化リン酸化 (OXPHOS)、活性酸素種 (ROS) の調整に関与している。AML細胞においてGPAMをノックダウンすることでミトコンドリアの分裂が誘導される結果、OXPHOSによるATP産生が減少し、一方でROSが増加した。GPAMの特異的阻害薬であるFSG67をAML細胞に対して投与した場合もGPAMをノックダウンした場合と同様に、AML細胞のミトコンドリアダイナミクスが変化し、OXPHOSが抑制される結果として、in vitro/in vivoいずれにおいても高い抗白血病効果が認められた。そしてGPAMのノックダウンやFSG67投与による抗白血病効果およびミトコンドリア代謝の変化は、GPAMによってG3Pから合成されるLPAを外因性に投与することでレスキュー可能であった。

一方で、FSG67は正常造血細胞に対してはin vitro/in vivoいずれにおいてもAML細胞と比較して与える影響が限定的であった。

以上よりGPAMを介したLPAの合成がAML特異的なミトコンドリア代謝を制御しており、AMLにおける新規の治療標的となり得る可能性が示された。