

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

(別紙様式2)

氏名	入船 秀俊
論文名	GPAM mediated lysophosphatidic acid synthesis regulates mitochondrial dynamics in acute myeloid leukemia
論文調査委員	主査 九州大学 教授 新井 文用 副査 九州大学 教授 大賀 正一 副査 九州大学 教授 前田 高宏

論文審査の結果の要旨

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。申請者らは、AMLに特異的な新規の代謝経路およ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) の働きにより中性脂肪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）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、FSG67は正常造血細胞に対して、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。

以上の成績は、この方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容およびこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士（医学）の学位に値すると認める。