

**【目的】** これまでの研究で私たちは、骨髄性白血病の悪化に伴って細胞内代謝のリプログラミングが生じることを見出している。この代謝変動にはアミノ酸代謝酵素 BCAT1 の発現上昇が必要で、この酵素の発現や機能を阻害するとがん幹細胞が消失して治癒が可能であることをマウスモデル・患者検体を用いた解析で明らかにした。この研究は、特定の代謝経路の阻害が有望ながん治療戦略となる可能性を示しており、がん代謝の精密な観測とそれに基づく代謝制御機構の理解が重要な課題となっている。本研究では、がんの代謝リプログラミング現象の分子機構の解明のための新たな代謝解析法を確立することを目的として、固体核磁気共鳴分光法 (NMR) の一技術であるマジック角回転 (Magic Angle Spinning : MAS) と高分解能 NMR を組み合わせた High Resolution NMR MAS (HR-MAS) 技術を生きた細胞に適用し、細胞内代謝をリアルタイムで検出するシステムを構築することを目指した。

**【方法】** ヒト白血病細胞株を、バリンを含まない培地に懸濁し、NMR 測定用ロータに移した。ここに安定同位体 $^{13}\text{C}$ で標識されたケトイソ吉草酸を添加し、すぐに NMR スペクトルの測定を開始した。1次元インバース異種核相関 (1D HSQC) 実験とそのスペクトルの取得は Avance III HD console を有する 600 MHz 超伝導磁石にて TopSpin (Bruker) を用いて行った。128 走査分を単位時間当たりのスペクトルとした。測定後、スペクトルは MNova (Mestrelab Research) で解析した。

**【結果】** ヒト慢性骨髄性白血病細胞株 K562 を用いて $^{13}\text{C}$  同位体標識したケトイソ吉草酸 ( $^{13}\text{C}$ -KIV) を培地に添加して HR-MAS による計時測定を行ったところ、 $^{13}\text{C}$ -バリリン (Val) に由来するシグナルが検出された。すなわち、HR-MAS 法によって生きた細胞中での分岐鎖アミノ酸の出現をリアルタイムで検出できることがわかった。新しく開発したこの方法を応用した解析を行ったところ、白血病細胞内では BCAA 分解よりも産生が亢進していること、同様の現象がヒト急性骨髄性白血病細胞でも観察されること、またがんで頻回に観察される遺伝子変異によってこの BCAA 産生が変化しうること、が明らかになった。今後、非破壊で連続的に代謝状態を解析できるという本解析系の利点を生かして、患者ごとのがん細胞の代謝様式プロファイリングや患者層別化への利用について検討する技術基盤を構築できたと考えている。

## 細胞内代謝変動によるがん進行の制御

