

2023 年度
創発的研究支援事業 年次報告書

研究担当者	川島 雅央
研究機関名	京都大学大学院 医学研究科
所属部署名	乳腺外科学
役職名	助教
研究課題名	がん細胞の熱エネルギー代謝 ―熱代謝療法の開発―
研究実施期間	2023 年 4 月 1 日～2024 年 3 月 31 日

研究成果の概要

ヒトは、筋肉の運動に由来する“震え熱産生”とミトコンドリア発熱タンパク質 (UCP1) に由来する“非震え熱産生”という二つの熱産生機構を有する。ミトコンドリアを介する非震え熱産生は、従来、褐色脂肪細胞特異的な熱産生機構と考えられていたが、我々はがん細胞も非震え熱産生を行う能力を潜在的に有する可能性を見出した。本研究は、がん細胞に非震え熱産生を誘導する分子スイッチを特定し、がん細胞に発熱反応を生じさせることで様々な生理的応答を惹起しがんを治癒に導く“熱代謝療法”という新しい治療法の開発を目的としている。CRISPR 遺伝子改変技術を用いて、UCP1 を内因性に発現する乳がん細胞株の樹立に成功し、その機能解析や熱測定を中心に研究を進めている。

また、細胞由来の熱測定を可能にする新規技術として、熱感受性プローブ 2 種、微量熱量測定装置をそれぞれ用いた熱測定の基盤技術の確立とその精度評価を開始している。これらを用いることで、樹立した遺伝子改変乳癌細胞に生じている、熱代謝に関連する興味深い表現型をいくつか同定することができている。今後は国内外の研究者と連携を強化し、細胞内小器官レベル・一細胞レベル・多細胞レベル・組織レベルそれぞれでの熱動態を把握できる多層的熱分析プラットフォームを確立し、癌の病態に応じて生じる熱のダイナミクスを明らかにしていく予定である。

さらに、培養細胞系を用いたプロジェクトと並行して、乳癌患者由来のアーカイブ検体を用いた遺伝子解析・代謝物解析を進めている。これまでに、乳がんの発がんを起点にして生じる遺伝子変異の変化や、転移伴って生じる代謝状態の変化、血中の細胞外小胞を介して交換される脂質代謝物質プロファイルの癌種毎の違いなどを解析し、いくつかの成果は論文として公表した。今後はより大規模なデータベースやシングルセル解析との統合解析なども進め、乳癌の進行と脂質・熱代謝の関係・重要性をより深く、臨床の側面からも明らかにしていく予定である。