

研究成果報告書

(国立情報学研究所の民間助成研究成果概要データベース・登録原稿)

研究テーマ (和文) AB		アルギニンメチル化酵素の局在変化による糖代謝制御機構の解明			
研究テーマ (欧文) AZ		Arginine methyltransferase in the nucleus regulates glucose biotransformation.			
研究氏 代表 者	カナ CC	姓) ヤマモト	名) タケヒロ	研究期間 B	2014 ~ 2015 年
	漢字 CB	山本	雄広	報告年度 YR	2015 年
	ローマ字 CZ	YAMAMOTO	TAKEHIRO	研究機関名	慶應義塾大学
研究代表者 CD 所属機関・職名		慶應義塾大学・医学部・医化学教室 講師			
概要 EA (600字~800字程度にまとめてください。)					
<p>ストレス誘導性ガスシグナル分子である一酸化炭素 (CO)は従来、細胞保護作用、増殖制御作用を持つと報告されてきたが機序は十分に明らかではなかった。申請者による研究から CO が含硫アミノ酸代謝を司るヘム酵素 cystathionine beta-synthase (CBS)によって惹起されるメチオニン代謝変動がタンパク質のメチル化レベルをグローバルに変化させ、がん細胞においては解糖系酵素のメチル化動態の変化により、糖代謝のリモデリングを通じて酸化ストレス耐性獲得に寄与することを報告した<Yamamoto T., et al., Nat. Commun. (2014)>。今回、我々は解糖系酵素のメチル化制御に関する詳細な研究からアルギニンメチル化酵素 PRMT1 (protein arginine methyltransferase 1) の核内発現量の変化と糖代謝酵素のメチル化動態に相関がみられることを明らかにした。また、PRMT1には複数のスプライスバリエーションが存在し、それぞれのバリエーションに GFP を融合したコンストラクトを細胞に発現させたところ、バリエーションによって局在が大きく異なることが判明した。また、in vitro methylation アッセイにより PRMT1 は自己メチル化を受けることが分かり、人為的にがん細胞や免疫担当細胞内のメチオニン代謝を制御すると PRMT1 の核内発現量を制御でき、解糖系酵素のメチル化動態も同調して変化することから判断して、細胞内の糖代謝酵素群のメチル化修飾はアルギニンメチル化酵素 PRMT1 の自己メチル化動態の変化による核-細胞質のシャットリングが重要な制御ポイントであることが明らかとなった。今後は PRMT1 のバリエーション間の修飾、局在、活性、多量体動態の詳細な検討を行なう予定である。</p>					
キーワード FA	メチル化	メチオニン代謝	解糖系		

(以下は記入しないでください。)

助成財団コード TA					研究課題番号 AA									
研究機関番号 AC					シート番号									

発表文献（この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。）									
雑誌	論文標題 ^{GB}	CO-CBS-H ₂ S axis: From vascular mediator to cancer regulator.							
	著者名 ^{GA}	Suematsu M., et al.	雑誌名 ^{GC}	Microcirculation					
	ページ ^{GF}	doi: 10.1111/micc.12253.	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	
雑誌	論文標題 ^{GB}	Impacts of CD44 knockdown in cancer cells on tumor and host metabolic systems revealed by quantitative imaging mass spectrometry.							
	著者名 ^{GA}	Ohmura M., et al.,	雑誌名 ^{GC}	Nitric Oxide					
	ページ ^{GF}	102~113	発行年 ^{GE}	2	0	1	5	巻号 ^{GD}	46
雑誌	論文標題 ^{GB}	メチオニン代謝に起因するメチル化修飾を介した、がん細胞のエネルギー代謝制御機構							
	著者名 ^{GA}	山本雄広、末松誠	雑誌名 ^{GC}	生化学					
	ページ ^{GF}	印刷中	発行年 ^{GE}	2	0	1	6	巻号 ^{GD}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	
図書	著者名 ^{HA}								
	書名 ^{HC}								
	出版者 ^{HB}		発行年 ^{HD}					総ページ ^{HE}	

欧文概要^{EZ}

Heme oxygenase-1 (HO-1)/CO protects cancer cells against oxidative stress, while the gas-responsive signaling mechanisms remain unknown. Metabolomic approach using cancer cells allowed us to show that CO-sensitive methylation of glycolytic enzymes through the inhibition of cystathionine beta-synthase (CBS), heme-containing metabolic enzymes. In various cancer cells, glycolytic enzymes PFKFB3 and PKM2 are methylated by the same methyltransferase, PRMT1 (protein arginine methyltransferase-1).

Moreover, methylation status of glycolytic enzymes is coincident with the nuclear expression level of PRMT1. Once PRMT1 exports to cytosol, the enzymes undergoes demethylation. These results suggest that methylation status of glycolytic enzymes in the nucleus is determined by the nuclear expression levels of PRMT1 for directional glucose utilization to ensure resistance against oxidative stress for cancer cell survival.