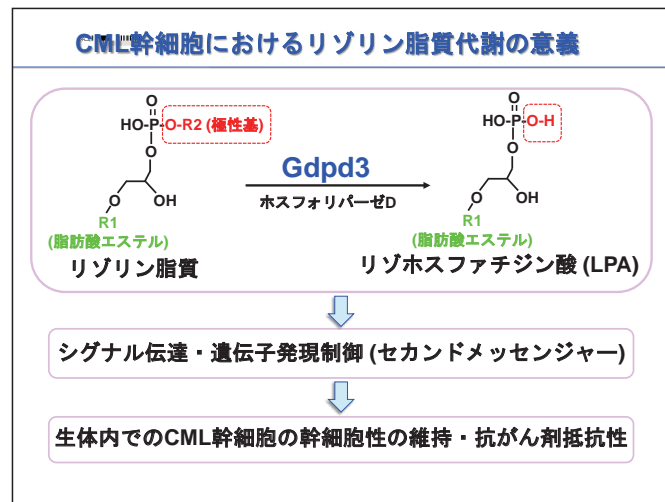


リゾリン脂質分解酵素Gdpd3による慢性骨髄性白血病 CML 幹細胞のリポクオリティ制御

仲 一仁 原爆放射線医科学研究所 幹細胞機能学研究分野 准教授

「リゾリン脂質」という脂質分子をご存知でしょうか？ 私にとって未知の脂質分子が、慢性骨髄性白血病（CML）幹細胞の制御を担っていようとは予想もしておりませんでした。CML幹細胞はわずかしが存在しませんが、非常に多くのCML細胞を生み出すCMLのがん幹細胞です。CML幹細胞から生み出されたCML細胞は活発な増殖能を有しており、増殖活性を標的とする抗がん剤は治療効果を示します。しかし、CML幹細胞自身は細胞増殖を低く抑えることで未分化性を維持しており、抗がん剤が効きにくい特性を有しています。生き残ったCML幹細胞は再発を引き起こす原因となるため、いかにしてCML幹細胞を治療するかが重要な課題となっております。しかし、いわゆる細胞増殖と、幹細胞の未分化性を維持する自己複製（増殖能は低い）は異なっており、その制御メカニズムは明らかではありません。

近年、脂質の種類や量の調節によって様々な生命現象がコントロールされる“リポクオリティ制御”の研究が脚光を浴びています。例えば、細胞の脂質二重膜を構成するリン脂質は2本の脂肪酸エステルと1本の極性基をもつ脂質分子ですが、エネルギー貯蔵や生体バリアなどの新しい機能を担うことも解明されつつあります。しかし、ゲノムにコードされたタンパク質とは異なり、脂質代謝の解明には基質や産物となる脂質分子の同定が必要で、その研究は緒に就いたばかりです。冒頭で申し上げたリゾリン脂質は1本の脂肪酸エステル基を持つ脂質分子であり、リン脂質生合成の中間体と考えられてきました。しかし、リゾリン脂質は親水性が高く、それ自身シグナル伝達や遺伝子発現制御を担うセカンドメッセンジャーとしても注目されています。そして、このリゾリン脂質を加水分解する代謝酵素の一つとしてGdpd3が知られています（下図）。



本論文では、ゲノム編集によりGdpd3のノックアウトマウスを樹立してCML幹細胞におけるGdpd3の役割を解析し、CML幹細胞の自己複製能の維持や抗がん剤抵抗性の獲得に必須な役割を担うことを発見しました。今後、このようなリゾリン脂質代謝の研究は、がん幹細胞におけるリポクオリティ制御を解明するうえで重要な手掛かりになるのではないかと考えております。最後に、本研究におきまして暖かいご支援を賜りました、自然科学研究支援開発センター 外丸 祐介教授、韓国ソウル国立大学校 Seong-Jin Kim教授、獨協医科大学 三谷 絹子教授はじめ、多くの先生方に厚く御礼申し上げます。

【論文情報】

雑誌名：Nature Communications

論文タイトル：The lysophospholipase D enzyme Gdpd3 is required to maintain chronic myelogenous leukaemia stem cells.

著者名：Kazuhito Naka, Ryosuke Ochiai, Eriko Matsubara, Chie Kondo, Kyung-Min Yang, Takayuki Hoshii, Masatake Araki, Kimi Araki, Yusuke Sotomaru, Ko Sasaki, Kinuko Mitani, Dong-Wook Kim, Akira Ooshima, Seong-Jin Kim.

DOI番号：10.1038/s41467-020-18491-9