

新潟脳神経研究会特別例会の御案内

日時：令和7年12月5日(金) 17:00～18:30

場所：脳研究所 A棟 1階 検討会室

Epigenetic Reprogramming of tumor metabolism in Diffuse midline glioma



橋詰 倫太郎 先生

米国・アラバマ大学バーミングハム校小児科
(脳研究所共同研究拠点国際共同研究者)

小児悪性脳腫瘍、特にびまん性橋膠腫 Diffuse Midline Glioma (DMG) は有効な治療法がなく、生存期間中央値が1年未満と極めて予後不良な腫瘍である。現在までに数多くの臨床試験が行われているが、有意な成果は未だ認められておらず、さらなる新規治療法の開発が求められている。DMG細胞では、他の腫瘍と同様に、乳酸を産生する解糖系の亢進 (Warburg 効果) が認められ、その最終産物である乳酸は、ヒストン脱アセチル化酵素を阻害し、ヒストン H3 の 27 番リジンのアセチル化 (H3K27ac) を高める主要な調節因子として作用することがわかっている。さらに最近の研究では、乳酸産生を担う乳酸脱水素酵素 A (LDHA) がヒストン修飾を介して遺伝子発現を制御していることが報告されている。我々の研究室では、遺伝学および薬理学的に LDHA を阻害し、それにより引き起こされるエピジェネティックなリプログラミングが、DMG の増殖に関与する遺伝子の発現を抑制するメカニズムを解析している。また、解糖系に加え、ミトコンドリア内での Acetyl-CoA-TCA cycle oncometabolite をターゲットにした治療法の実験も行なっている。今回は、腫瘍代謝におけるエピジェネティックなリプログラミングのメカニズムと新たな治療法について、最近の研究成果の一端を紹介させていただきます。また別に、AI を利用した新たな治療薬の同定についてもお話しさせていただきます。

GTP エネルギー代謝が拓く生命機能と脳腫瘍治療の新機軸



佐々木 敦朗 先生

米国・シンシナティ大学 内科/脳腫瘍センター
慶応義塾大学先端生命科学研究所
広島大学病院ゲノム医療センター

"Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more, so that we may fear less." —Marie Curie

生命の根源的機能であるエネルギー代謝において、ATP はあらゆる反応の基盤として安定に存在する一方、GTP は ATP の 2-10% というレンジで細胞状態に応じて動的に変化する「可変の通貨」です。私たちは 15 年にわたり、「根源的メカニズムの理解は病態理解を深め、新たな治療を生み出す力となる」との信念のもと、GTP 代謝を研究してきました。これまでに、哺乳類細胞に内在する GTP センサー (PI5P4K β) が存在することを示し (Sumita et al., *Mol Cell* 2016; Takeuchi et al., *Structure* 2022)、さらにグリオーマにおける GTP 代謝のリプログラミングがリボソーム生合成と細胞増殖を駆動することを明らかにしてきました (Kofuji et al., *Nat Cell Biol.* 2019)。これらの知見は、米国内 2 機関における GTP 代謝標的のグリオーマ臨床試験 (NCT04477200, NCT05236036) の科学的基盤となっています。GTP 代謝には未解明の驚くべき役割がなお多く潜んでおり、その一端が近年、次々に明らかになりつつあります。本講演では、GTP の視点から生命機能と疾患の結節点を描き出し、脳腫瘍および傷害脳に特有の「GTP 配線」を標的とする治療仮説を、私たちのデータとツールで検証の道筋とともに提示します。

どうぞ奮ってご参加ください。

(担当：脳研究所 腫瘍病態学分野)



新潟大学脳研究所
Brain Research Institute, Niigata University