

DOJIN NEWS

ドージンニュース

2026 No.197

ISSN 0385-1516

脂質

総説

酸化脂質と疾患：検出技術開発が拓く フェロトシス・創薬研究の進展

九州大学 山田 健一

連載

生命科学の最前線～タイ王国研究者の現場から～④

Coordinated Glucose–Lipid Metabolic Rewiring in Cancer Progression

Khon Kaen University Kulthida Vaeteewoottacharn, Saowaluk Saisomboon,
Natnicha Paungpan

注目の研究

生細胞アクチンイメージング用プローブ 「SiR-XActin」による細胞動態観察の新展開

株式会社同仁化学研究所 山本 啓登

新製品

リソソーム脂質ラジカル検出蛍光試薬 / 細胞内脂質ラジカル検出試薬 P.6

エクソソーム精製キット P.7



CONTENTS

Review
酸化脂質と疾患：検出技術開発が拓くフェロトーシス・創薬研究の進展
Oxidized Lipids and Disease: Advances in Ferroptosis and Drug Discovery Driven by the Development of Detection Technologies
 九州大学 山田 健一

1

Topics on Chemistry
生細胞アクチンイメージング用プローブ「SiR-XActin」による細胞動態観察の新展開
 株式会社同仁化学研究所 山本 啓登

8

連載
 生命科学の最前線～タイ王国研究者の現場から～④
Coordinated Glucose-Lipid Metabolic Rewiring in Cancer Progression
 Khon Kaen University Kulthida Vaeteewoottacharn, Saowaluk Saisomboon, Natricha Paungpan

10

Commercial

関連製品

- 過酸化脂質検出蛍光試薬……………4
- 細胞内鉄イオン測定試薬……………4
- 脂質過酸化検出蛍光試薬……………4
- 脂肪滴染色蛍光試薬……………5
- 脂肪滴測定キット……………5

新製品

- リソソーム脂質ラジカル検出蛍光試薬 / 細胞内脂質ラジカル検出試薬…6
- エクソソーム精製キット……………7

お役立ち

- 2027 年度 研究助成募集のご案内－同仁化学学術振興財団……………14

※希望納入価格には消費税等は含まれておりません。
 ※記載価格は本誌発行時における希望納入価格です。
 予告なしに変更する場合がございますのでご注意ください。
 ※掲載製品は試験・研究用のみに使用するものです。医療用その他の目的には使用できません。
 ※製品内容に記載の技術指導・技術移転および情報提供元に関する記載は、製品発売当時の情報に基づくものであり、現在の状況とは異なる場合があります。



表紙：天草市
 朝の入道雲
 photo：永島俊介氏



 X(旧ツイッター)
 小社製品の最新情報や使用文献などを投稿しています。

フォロー
 お願いします

 @dojindoinfo

酸化脂質と疾患：検出技術開発が拓くフェロトーシス・創薬研究の進展

Oxidized Lipids and Disease: Advances in Ferroptosis and Drug Discovery Driven by the Development of Detection Technologies



山田 健一

九州大学
大学院薬学研究院
教授

Abstract

Oxidized phospholipids have emerged as key mediators of diverse biological processes and diseases. In particular, ferroptosis, a form of cell death driven by lipid peroxidation, has attracted considerable attention in recent years. Increasing evidence indicates that oxidized phospholipids regulate multiple cellular responses, including angiogenesis, metabolic reprogramming, and inflammatory signaling. Among these molecules, oxidized phosphatidylcholines have been detected *in vivo* using specific antibodies and mass spectrometry and are closely associated with disease progression. To further advance this field, technologies capable of directly detecting lipid radicals and oxidized lipids are essential. In this article, we review recent advances in the detection and structural characterization of lipid peroxidation products, focusing on our approaches, and describe screening strategies for inhibitors targeting lipid radical-mediated reactions.

1. はじめに

最近、酸化（リン）脂質が誘導する細胞死「フェロトーシス」が報告¹⁾され、まさに“Hot Topics”となっている。さらに、心臓や腎臓の虚血再灌流傷害、ALSやパーキンソン病などの神経変性疾患など、多くの疾患への関与が指摘され²⁾、わずか10年で新たな研究領域を形成しつつある。

一方、フェロトーシス以外にも、酸化（リン）脂質は、血管新生の誘導³⁾、細胞代謝の変容⁴⁾、さらにはアレルギー反応の促進⁵⁾など、多様な生理機能を有することが報告されている。例えば、酸化ホスファチジルコリン（oxidized phosphatidylcholines: oxPCs）は、特異的抗体 E06⁶⁾や質量分析法を用いることで生体内での検出が可能となり、病態との関連が明らかにされつつある。実際、アテローム性動脈硬化症患者の血漿や非アルコール性脂肪肝患者の肝臓では、oxPCsが増加する⁷⁻⁹⁾。また、E06抗体によるoxPCsの中和は、これらの疾患モデルマウスにおける炎症反応や病態の進行を抑制することが示されている^{8,9)}。さらに、急性肺損傷モデルマウスにおいても肺組織中でoxPCsが増加し、局所的な炎症反応の亢進に関与することが明らかとなっている¹⁰⁾。

また、oxPCsの一種である oxidized-1-palmitoyl-2-arachidonoyl-sn-glycero-3-phosphocholine (oxPAPC) は、内皮細胞に作用して単球接着を促進するようである¹¹⁾。加えて、樹状細胞においては炎症性サイトカイン interleukin-1 β (IL-1 β) の分泌を誘導する¹²⁾。さらに、oxPAPCはマクロファージにおける炎症性サイトカイン interleukin-10 の産生を低下させ、その結果として過剰な炎症応答を亢進させることも報告されている¹³⁾。

このように、酸化脂質は様々な細胞に作用し、多様な生理機能を有する可能性が示されている。今後、これらの研究をさらに発展させるためには、分子そのものを直接検出する技術の確立が不可欠であろう。また、適切な阻害剤の探索は、疾患の分子メカニズムの解明にとどまらず、創薬研究の観点からも重要である。そこで本稿では、脂質過酸化反応の連鎖反応の中心となる脂質由来ラジカルおよびその生成物である酸化脂質の検出・構造解析技術について、我々の研究を中心に概説する。さらに、脂質ラジカルを阻害する化合物のスクリーニング技術についても紹介したい。

2. 脂質ラジカル・酸化脂質検出技術

2.1 脂質由来ラジカル

脂質由来ラジカルは、一連の脂質過酸化反応の起点であり、反応性が極めて高い。そのため、検出技術はある程度限定されているが、本稿では、蛍光プローブ法について記載する。これまで、脂質ラジカル検出蛍光プローブとしては、特にフェロトーシス研究（後述）において C11-BODIPY が広く利用されてきた。本プローブは、脂質ラジカル (L \cdot)、脂質ペルオキシラジカル (LOO \cdot)、さらにパーオキシナイトライト (ONOO \cdot) と反応する。また、LOO \cdot との二次反応速度定数は $6.0 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ とされている。この C11-BODIPY は、脂質由来ラジカルと反応し蛍光波長がシフトすることから、細胞イメージングなどで広く用いられているものの、動物実験などへの応用や、脂質由来ラジカルの構造情報などについては限定的でもある。

一方、我々は、培養細胞や疾患モデル動物にも応用可能な脂質由来ラジカル蛍光検出プローブ「NBD-Pen」を開発した（図 1a）¹⁴⁾。これは、NBD-Pen 内のニトロキンド部位が、蛍光団 7-nitrobenzofurazan (NBD) 基（環境応答性の蛍光原子団でもある）に対して蛍光消光作用を示すこと、また、ニトロキンドが炭素中心ラジカルとラジカル-ラジカル共有結合でき、その二次反応速度定数 ($k = 10^{8-9} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$) が極めて高いことなどに着目し、脂質ラジカルと反応すると蛍光発光するよう設計したものである。これまでに、ニトロソアミン誘発肝細胞がん（図 1b）¹⁴⁾、光照射網膜障害¹⁵⁾モデル動物の組織切片中での蛍光検出が可能となっている。さらに本プローブの特徴のひとつは、脂質ラジカルとラジカル-ラジカル反応により、安定なアルコキシルアミン付加体を形成することである。すなわち、この付加体を高速液体クロマトグラフィー (HPLC) にて分離、蛍光検出にて保持時間を確定し、その後、その保持時間で質量分析を行えば、結合した脂質由来ラジカルの構造を解析できる（図 1c）¹⁶⁾。実際に、これまで、132種類（111種類はこれまでに報告がない）を検出できており、その中には、脂質由来の断片化ラジカル種も多数含まれていた。この脂質由来断片化ラジカルの生成パターンとして、 β 切断ではアルキルラジカルが、またジオキセタン開裂やホック開裂では、オキソアルケニルラジカルが生成するとされる。このこと

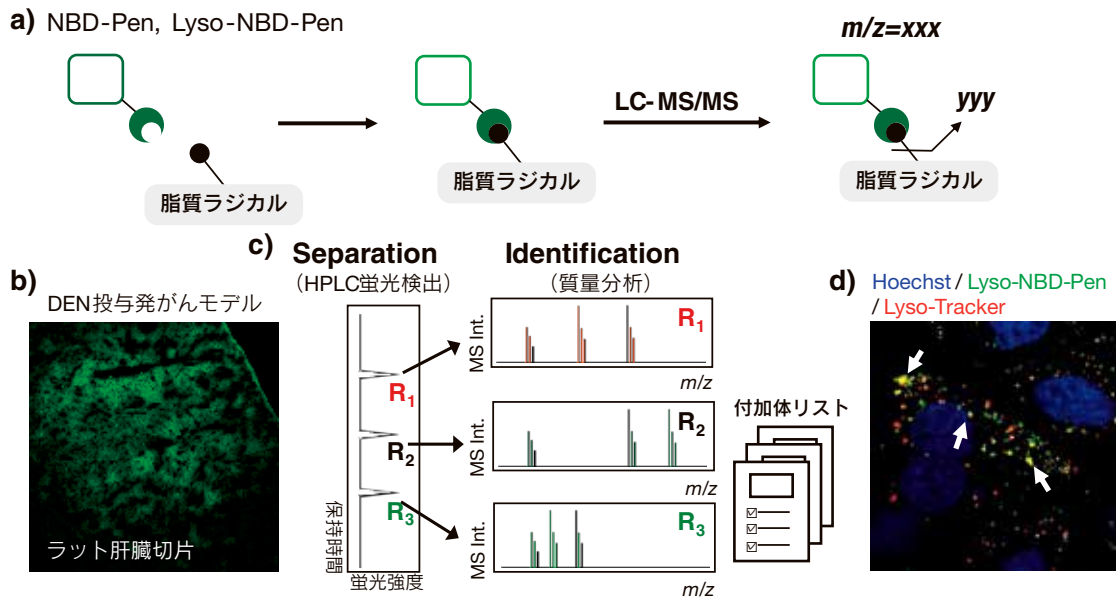


図 1. 蛍光プローブを用いた脂質ラジカルの検出と構造解析

a) 本プローブは、脂質ラジカルと共有結合し蛍光発光する。 b) NBD-Pen を用いてジエチルニトロソアミン (DEN) 誘発肝癌ラットを用いた応用。
c) 脂質ラジカルの構造解析技術、 d) Lyso-NBD-Pen を用いることで、フェロトキシ誘導に脂質ラジカルがリソソームで生じていることがわかる。

は、NBD-Pen と共有結合した分子の構造解析により、生成した断片化ラジカルの切断様式や、さらに、 ω 3 か ω 6 由来の脂肪酸であるのかその基質も推定可能である。また、本手法を用いて、サラセミア患者のリボ蛋白中での脂質ラジカルの検出にも成功している¹⁷⁾。

2.2 酸化脂質

脂質はひとたび酸化されると、脂質ラジカルが常に存在している状態となり、脂質過酸化代謝産物は大量に生成されることになる。また、生成した脂質ペルオキシドは、開裂反応を経て、アルデヒド体へと分解される。例えば、4-ヒドロキシノネナルなどのアルデヒド体は、蛋白質と複合体を形成するが、その検出のための抗体がよく利用されている。また、Liperflu は、脂質ヒドロペルオキシドと反応する蛍光プローブである。

一方、脂質データベース LIPIDMAPS (www.lipidmaps.org/) に登録されている酸化ホスファチジルコリン (oxPC) を調べてみると、その当時はわずか 53 種類であった。しかし、上記、検出できた脂質由来ラジカルの数から考えても、oxPC の数は予想よりも遙かに少ない。そこで我々は、質量分析によるノンターゲット分析技術を用いて、oxPC の構造解析を行った¹⁸⁾。その結果、3 種類の不飽和脂肪酸 (PUFA) を含む PC16:0/PUFA に由来する oxPCs を 155 種類検出した。そのうち、103 種は、これまでに報告のない新規のものであった。また、リン脂質の sn-1 の脂質の種類を変えることで、最終的に 465 種の oxPCs の MS/MS ライブラリーを構築した。さらに、アセトアミノフェン投与肝障害モデル動物の肝臓中では、70 種類の oxPCs が生成していた。また、質量イメージング (MALDI-MS/MS/MSI) を用いることで、アセトアミノフェンの代謝酵素である CYP2E1 の高発現部位と、oxPCs の生成部位が非常によく一致していることもわかった。一方、コリン欠乏メチオニン添加高脂肪食 (CDAHFD) 摂取マウス肝臓では、中性脂質であるトリグリセリドの酸化物 (oxTGs) が、CDAHFD 給餌 1 週間時点で顕著に増加していた¹⁹⁾。

3. フェロトキシ

フェロトキシは鉄依存的な脂質過酸化反応を介する細胞死機

序であり、2012 年に Stockwell らによって報告された¹⁾。フェロトキシに関する誘導機構は、他書を参考にして頂ければと思うが、最終的には、生成した脂質ヒドロペルオキシドが蓄積し、形質膜に存在する Piezo1 や transient receptor potential (TRP) チャンネルが活性化され、 Ca^{2+} と Na^+ の流入や K^+ 流出を介した浸透圧細胞膨張が生じ、形質膜破壊が誘導されるようである^{20,21)}。

一方、我々はフェロトキシの誘導起点に着目した。これまで、フェロトキシの誘導起点となる脂質ラジカル・酸化脂質の生成オルガネラとしては、蛍光検出プローブである C11-BODIPY などを利用し、小胞体、ミトコンドリア、形質膜、リソソームなどが報告されている。ここで我々は、これまでフェロトキシ研究に利用されている蛍光プローブが、フェロトキシの原因分子と反応しているのであれば、プローブ自身がフェロトキシ阻害剤として機能するであろうと考えた。実際に複数のプローブを用いて検討したところ、NBD-Pen のみが蛍光イメージングを実施する $2 \mu M$ の濃度でフェロトキシ誘導を完全に抑制した²²⁾。このとき、 Fe^{2+} 存在下 β 切断により生成するアルキルラジカルが生成していた。さらに、この条件下では、リソソームで脂質ラジカルが生成していることがわかった。そこで我々は、NBD-Pen にモルホリノ基を結合させたリソソーム標的 NBD-Pen (Lyso-NBD-Pen) を新たに開発した (図 1a, d)。興味深いことに、Lyso-NBD-Pen は、NBD-Pen より低濃度でフェロトキシを抑制した。以上の結果は、蛍光イメージングプローブの特性をうまく利用することで、フェロトキシ誘導時にリソソームで生じる脂質ラジカルの重要性を見出すことができたと言える。

さらに、フェロトキシの進行過程では、リソソーム膜透過性 (lysosomal membrane permeabilization: LMP) が誘導され、小孔を介して Fe^{2+} が細胞内へ放出される。その結果、脂質過酸化反応が小胞体やミトコンドリア、さらには形質膜へと伝搬していくようである。また、フェロトキシに対する感受性は肺がん細胞株間で大きく異なる。詳細は割愛するが、フェロトキシ低感受性細胞ではリソソーム内で脂質ラジカルが生じているものの、LMP が生じにくい。そこで、lysosomotropic agents であるクロロキンや NH_4Cl を添加してみたところ、リソソーム内の Fe^{2+} が細胞質へ拡散し、それに伴い脂質過酸化反応が亢進し、その結果、より低濃度のフェロトキシ誘導剤でも細胞死が誘導されること

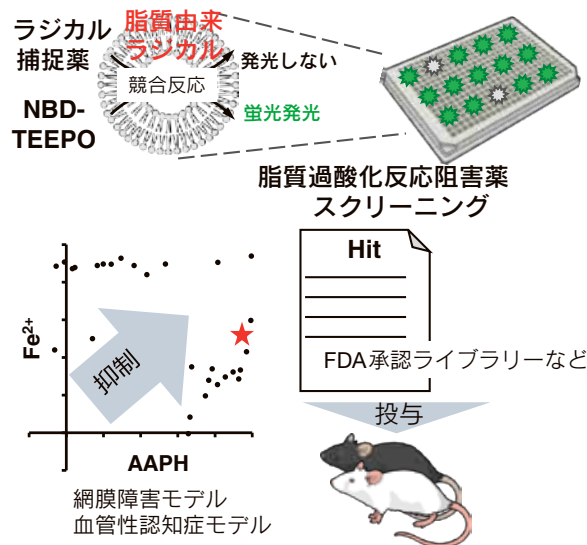


図 2. 脂質由来ラジカルをターゲットとした化合物スクリーニング系

が明らかとなった²²⁾。

以上の結果から、肺がん細胞に対してフェロトキシ誘導剤を添加すると、まずリソソーム内で脂質ラジカルが蓄積し、その後LMP誘導とFe²⁺の細胞質への拡散、その結果、脂質過酸化反応が小胞体などの他のオルガネラへ伝搬していく可能性が示唆された。

4. 脂質由来ラジカルをターゲットとした化合物スクリーニング系構築

フェロトキシを始め、様々な疾患に脂質ラジカルが関与していることから、その阻害剤、「ラジカル捕捉型抗酸化剤 (RTA: Radical Trapping Antioxidant)」の研究が盛んに進められている。実際に、理想的な化合物スクリーニング系を構築するためには、脂質ラジカルに対する高い反応選択性及び大きな二次反応速度定数、かつ、脂質ラジカルが生成する環境を模倣することが重要であろう。

そこで我々は、脂質ラジカルに対する検出プローブとライブラリー化合物との競合反応を利用することが、RTA探索スクリーニング系構築には最も有効であろうと考えた。そのために、1) ライブラリー化合物が検出プローブと直接反応して偽陰性(蛍光発光)を生じないこと、2) 検出プローブと脂質ラジカルとの反応性が十分速いこと、を条件とした。これらを踏まえ、最終的に2,2,6,6-tetraethyl-4-(4-nitrobenzo[1,2,5]oxadiazol-7-ylamino)piperidine-1-oxyl (NBD-TEEPO)を用いたスクリーニング系を構築した(図2)²³⁾。実際に、本系をFDA既承認薬ライブラリー化合物などに適用したところ、脂質ラジカルに対する高い抑制効果を示す複数の既承認薬を見出した。これらヒット化合物について文献を精査すると、虚血再灌流障害、脳梗塞モデル、アルツハイマー病など、酸化ストレスの関与が想定される疾患モデルにおいて実際に保護効果が報告されている例が複数存在していた。興味深いことに、本来は異なる薬理作用を示す薬剤であっても、同一の疾患モデル動物において保護効果を示すという報告が複数存在していた。これは、スクリーニングヒット化合物が実際に脂質ラジカル阻害能を有していることを示唆するとともに、本研究で対象とした疾患の発症および進展に脂質ラジカルが関与している可能性を客観的に裏付ける結果でもある。

次に、我々も本手法を検証するために、ヒット化合物4種類

を選択し、光誘発性網膜障害モデルに対する効果を評価した²³⁾。その結果、4種類の薬剤を同量、腹腔内投与すると、いずれの薬剤も網膜保護効果を示した。ちなみに、これら4種の薬剤は、本来それぞれ異なる薬理学的作用点を有している。そこで、抽出された4種の薬剤の中から、臨床で使用される投与量において比較的広い安全域を有し、かつ眼底や皮膚に対する副作用の報告がないメチルドバを候補薬剤として選択した。メチルドバを経口投与あるいは点眼投与したところ、光照射モデルマウスにおいて生じる網膜厚の減少が、用量依存的に抑制された。さらに、このメチルドバはマウス慢性脳低灌流モデルにおいても保護効果を示し、認知機能の低下を抑制することが明らかになった。

以上、脂質ラジカル抑制剤のスクリーニング系を確立したが、複数の既承認薬が脂質ラジカル抑制能を有していることは興味深い。また、これらの薬剤の中には、フェロトキシ抑制効果を示すものが多く存在する。

5. おわりに

本稿では、脂質ラジカル及び酸化脂質の検出・構造解析、並びに、脂質ラジカル抑制剤のスクリーニング系について紹介した。また、今回紹介した蛍光プローブに関して、単なるイメージング分子としての利用ではなく、原因分子を捉えているのであれば阻害剤として機能しうる点、さらに本稿では示していないが反応分子、二次反応速度定数、移行性、滞留性なども、研究を進める上で重要であることが再確認できた。

これまで、多くの疾患や生体機能に酸化脂質が関与することが報告されつつあるが、実際に検出し、またその機能を評価した研究は限られている。今後、脂質ラジカルや酸化脂質の分子種やそのターゲット分子などを解明することが、疾患のメカニズム解明や創薬研究に大いに貢献できるであろう。

【参考文献】

- 1) S. J. Dixon et al., *Cell*, **2012**, 149(5), 1060-1072.
- 2) J. Zheng and M. Conrad, *Cell Metab.*, **2020**, 32(6), 920-937.
- 3) X. Z. West et al., *Nature*, **2010**, 467(7318), 972-6.
- 4) M. Di Gioia, *Nat. Immunol.*, **2020**, 21(1), 42-53.
- 5) Y. Shimanaka et al., *Nat. Med.*, **2017**, 23(11), 1287-1297.
- 6) S. Hörkkö et al., *J. Clin. Invest.*, **1996**, 98, 815-825.
- 7) Y. Ikura et al., *Hepatology*, **2006**, 43, 506-514.
- 8) X. Que et al., *Nature*, **2018**, 558, 301-306.

- 9) X. Sun *et al.*, *Cell Metab.*, **2020**, 31, 189-206.
- 10) Y. Imai *et al.*, *Cell*, **2008**, 133, 235-249.
- 11) A. D. Watson *et al.*, *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272, 13597-13607.
- 12) I. Zanoni *et al.*, *Science*, **2016**, 352, 1232-1236.
- 13) H. G. Colaço, *Genes Immun.*, **2024**, 25, 177-178.
- 14) K. I. Yamada *et al.*, *Nat. Chem. Biol.*, **2016**, 12, 608-613.
- 15) M. Enoki *et al.*, *Chem. Commun.*, **2017**, 53, 10922-10925.
- 16) Y. Matsuoka *et al.*, *Anal. Chem.*, **2020**, 92, 6993-7002.
- 17) P. Lersaipheng *et al.*, *Free Radic. Biol. Med.*, **2024**, 224, 618-629.
- 18) Y. Matsuoka *et al.*, *Nat. Commun.*, **2021**, 12(1), 6339.
- 19) K. Saito *et al.*, *Redox Ex. Med.*, **2023**, e220024.
- 20) B. R. Stockwell, *Cell*, **2022**, 185(14), 2401-2421.
- 21) Y. Hirata *et al.*, *Curr. Biol.*, **2023**, 33(7), 1282-1294.
- 22) Y. Saimoto *et al.*, *Nat. Commun.*, **2025**, 16, 3554.
- 23) R. Mori *et al.*, *Redox Biol.*, **2024**, 73, 103186.

[著者プロフィール]

氏名：山田 健一 (Ken-ichi Yamada)

所属：九州大学 大学院薬学研究院 教授

〒 812-8582

福岡市東区馬出 3-1-1

Tel: 092-642-6624

E-mail: kenyamada@phar.kyushu-u.ac.jp

出身学校：九州大学大学院薬学研究科

学位：博士 (薬学)

専門分野：脂質分析化学、脂質生化学

現在の研究テーマ：酸化脂質の検出技術開発と疾患への応用

関連製品

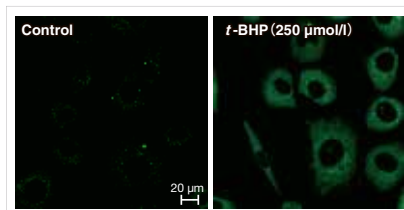
過酸化脂質検出蛍光試薬

Liperfluo

本製品は過酸化脂質と特異的に反応し脂溶性の高い細胞膜等で蛍光を発するため、生細胞の過酸化脂質のイメージングやフローサイトメトリーによる検出に使用することができます。フェロトキシス研究において多くの論文で使用されています。

< L929 細胞内の過酸化脂質の検出 >

L929 細胞を播種したディッシュに Liperfluo を含む新しい培地を添加 (終濃度：1 μmol/l) した (37℃、30 分)。培地除去後、*t*-BHP (*tert*-Butylhydroperoxide) を含む新しい培地 (終濃度：250 μmol/l) を添加し、2 時間後に共焦点顕微鏡にて観察した。



< 検出条件 >
装置：Zeiss LSM510META
フィルターセット：
FITC (GFP, Alexa488) wide filter
HFT UV/488, NFT490,
BP505-550

(データ提供：北里大学薬学部 今井浩孝先生、熊谷剛先生)

品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
Liperfluo	1 set (50 μg × 5)	28,600	L248

関連製品

細胞内鉄イオン測定試薬

FerroOrange

本製品は、蛍光顕微鏡およびプレートリーダーで細胞内の鉄(II)を簡便に検出することができます。試薬を培養細胞に添加するだけで細胞膜を透過し、細胞内の Fe²⁺ と選択的に反応し強い蛍光を発します。FerroOrange と Fe²⁺ は非可逆的に反応します。※本製品は、岐阜薬科大学薬化学研究室 永澤淳子先生、平山祐先生のご指導の下、製品化しました。

< 蛍光顕微鏡によるイメージング >

鉄キレート試薬を添加することで無刺激の細胞に比べ蛍光強度が低下したことから、細胞内には内在性の Fe²⁺ が存在することが確認できました。



< 検出条件 > Ex: 561 nm, Em: 570-620 nm

スケールバー：20 μm

品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
FerroOrange	1 tube 3 tubes	19,100 42,900	F374

関連製品

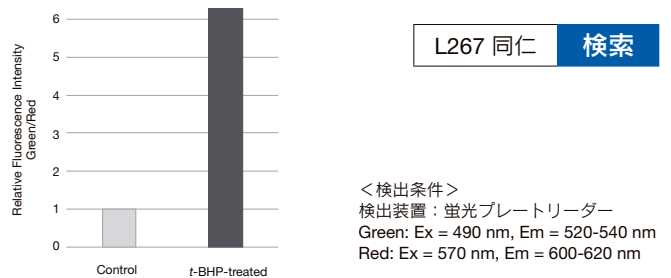
脂質過酸化検出蛍光試薬

Lipid Peroxidation Probe -BDP 581/591 C11-

本製品は脂質周辺の ROS 発生による脂質過酸化現象を高感度で検出することができます。過酸化脂質を選択的に検出することはできませんが、イメージングやフローサイトメーターでの検出以外にも、プレートリーダーでの検出が可能です。

< L929 細胞内の過酸化脂質の検出 >

HepG2 細胞を 200 μmol/l の *t*-BHP (*tert*-Butylhydroperoxide) で 2 時間処理後に脂質過酸化現象を検出した。(蛍光画像、フローサイトメーター結果や詳細は Web にて掲載)



< 検出条件 >
検出装置：蛍光プレートリーダー
Green: Ex = 490 nm, Em = 520-540 nm
Red: Ex = 570 nm, Em = 600-620 nm

関連製品

脂肪滴染色蛍光試薬

Lipi-Blue / Green / Red / Deep Red

< 特長 >

- ・ 脂肪滴への高い選択性*
- ・ 4色のラインナップでフィルターの選択性が高い
- ・ 細胞内滞留性が高い

滞留性のデータや参考文献はこちら

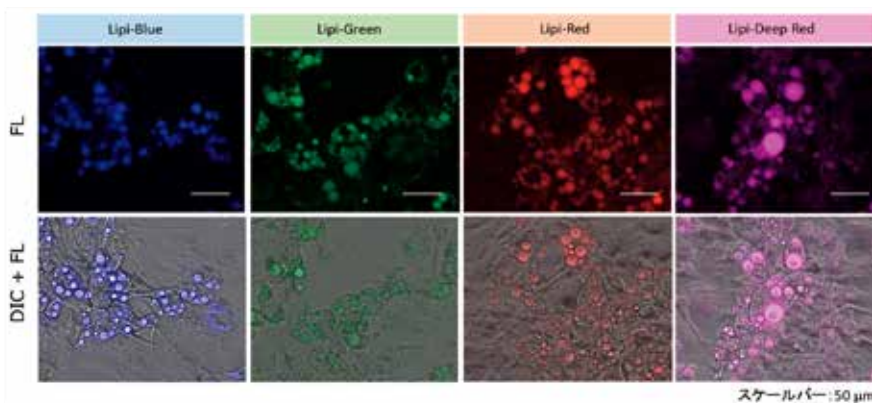
脂肪滴 同仁 検索

* Nile Red との比較

Lipi シリーズは、脂肪親和性の高い低分子蛍光試薬で疎水性環境下で蛍光が増強します。

< 実験例：脂肪細胞の脂肪滴イメージング >

脂肪前駆細胞 3T3-L1 細胞由来の脂肪細胞を本製品群で染色したところ、脂肪細胞中の脂肪滴が明瞭に検出されました。



3T3-L1 細胞 (1.5 x 10⁴ cells/well) に各色素の Working solution を添加後 37℃ で 24 時間インキュベートし、蛍光顕微鏡にて観察した。
※ 色素濃度：各 2.5 μmol/l

品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
Lipi-Blue	10 nmol	24,700	LD01
Lipi-Green	10 nmol	24,700	LD02
Lipi-Red	100 nmol	24,700	LD03
Lipi-Deep Red	10 nmol	24,700	LD04

関連製品

脂肪滴測定キット

Lipid Droplet Assay Kit Blue / Deep Red

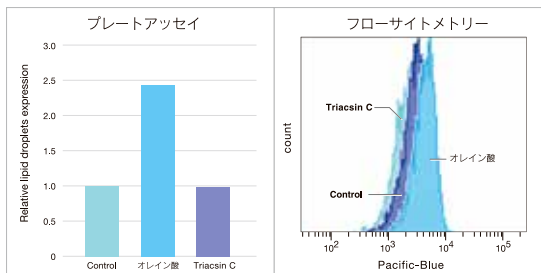
< 特長 >

- ・ 脂肪滴の量的変動を数値化することが可能

Deep Red のデータ、製品の詳細はこちら

脂肪滴キット 同仁 検索

本製品は、試薬を添加するだけで生細胞および固定化細胞中の脂肪滴をイメージングまたは量的変動を数値化することができます。マイクロプレートリーダーやフローサイトメーターの使用が可能です。



< 実験例：Lipid Droplet Assay Kit - Blue >

A549 細胞 (プレートアッセイ) と HeLa 細胞 (フローサイトメトリー) に、オレイン酸または脂肪滴形成阻害剤 Triacsin C を添加して脂肪滴の量的変化を数値化しました。

その結果、オレイン酸添加の場合に脂肪滴の量が増加していることを確認しました。

プレートアッセイ：
Ex = 376-386 nm, Em = 435-455 nm
フローサイトメトリー：
Ex = 405 nm, Em = 425-475 nm

品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
Lipid Droplet Assay Kit - Blue	1 set	33,100	LD05
Lipid Droplet Assay Kit - Deep Red	1 set	33,100	LD06

新製品

リソソーム脂質ラジカル検出蛍光試薬 / 細胞内脂質ラジカル検出試薬

Lysosomal Lipid Radical Probe -Lyso-NBD-Pen-
Lipid Radical Probe -NBD-Pen-

<特長>

- ・リソソーム脂質ラジカルと細胞内脂質ラジカルのライブセルイメージングが可能
- ・蛍光顕微鏡、フローサイトメーターで検出可能
- ・脂質ラジカルへの高い選択性

フェロトーシスは、鉄イオンに依存した脂質過酸化物の異常な蓄積によって引き起こされる細胞死の一種です。脂質過酸化の進行過程では、脂質の酸化反応に伴い脂質ラジカルが生成されることから、フェロトーシスの発生を正確に捉えるためには脂質過酸化物のみならず脂質ラジカルそのものを検出することが重要です。また近年、細胞内におけるフェロトーシスは、リソソームの脂質過酸化を起点として誘導されることが報告されており¹⁾、リソソームの脂質ラジカルを検出することも重要になってきています。Lyso-NBD-Pen は、リソソームに局在し、リソソームで生成される脂質ラジカルを特異的に検出することが可能です。一方、NBD-Pen は細胞内全体の脂質ラジカルを検出することが可能です。両製品とも培養細胞に添加するだけで、リソソームあるいは細胞内に存在する脂質ラジカルを蛍光顕微鏡もしくはフローサイトメーターで検出することができます。

※本製品は九州大学薬学研究院 山田健一先生ご指導の下、製品化しました。

1) K. Yamada et al., *Nat. Commun.*, **2025**, *16*, 2554.

<原理>

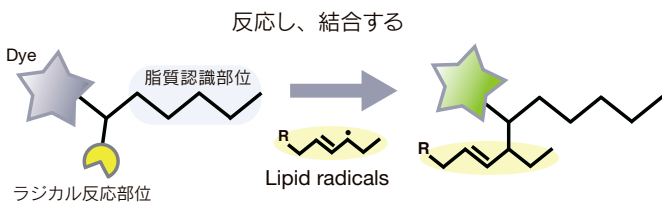


図1 Lyso-NBD-Pen の原理

Lyso-NBD-Pen/NBD-Pen は細胞膜を透過し、それぞれリソソームあるいは細胞内の脂質ラジカルと選択的に反応して強い蛍光を発します。

<脂質ラジカルへの高い選択性>

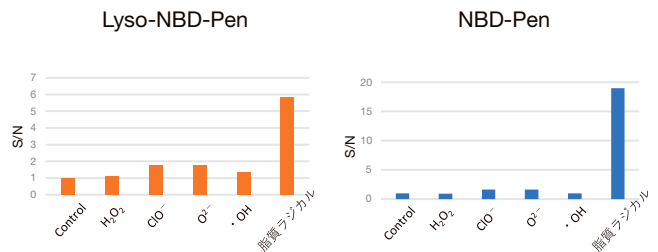


図2 脂質ラジカルに対する選択性

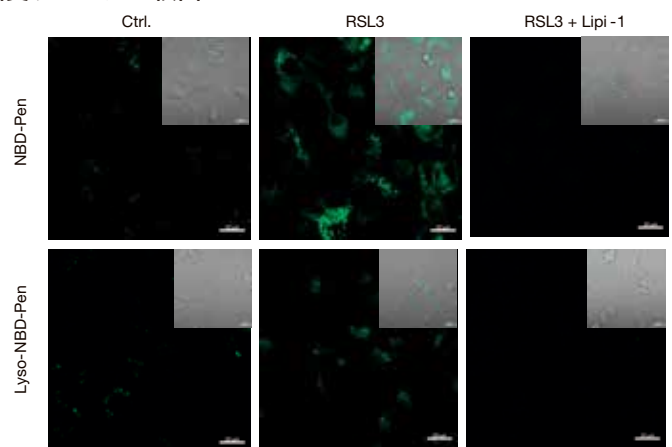
【実験条件】
脂質ラジカル発生剤と活性酸素濃度：
10 μmol/l
色素濃度：1 μmol/l
Buffer: 100 mmol/l リン酸 (pH 7.4)
反応時間：1 時間

【検出条件】
検出器：蛍光プレートリーダー M200PRO
(TECAN)
Ex = 475 nm, Em = 545 nm

<実験例：HT-1080 細胞のリソソーム脂質ラジカルと細胞内脂質ラジカルの検出>

HT-1080 細胞に各プローブを導入した後、RSL3 添加によりフェロトーシスを誘導し、蛍光観察を行いました。その結果、RSL3 処理によってそれぞれリソソームあるいは細胞内全体の蛍光強度が増加し、またこれらの蛍光は脂質ラジカル消去剤である Liproxstatin-1 添加によって消去されることが確認されました。これらの結果は、フェロトーシス誘導によって脂質ラジカルがリソソームおよび細胞内全体に生成されていることを示唆しています。

【検出条件】
検出器：共焦点レーザー顕微鏡 LSM800 (Zeiss)
Ex = 488 nm, Em = 490-600 nm
Scale bar : 20 μm



品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
Lysosomal Lipid Radical Probe -Lyso-NBD-Pen-	2 nmol × 1	¥39,800	L271
Lipid Radical Probe -NBD-Pen-	10 nmol × 1 10 nmol × 5	¥18,000 ¥35,000	L272

新製品

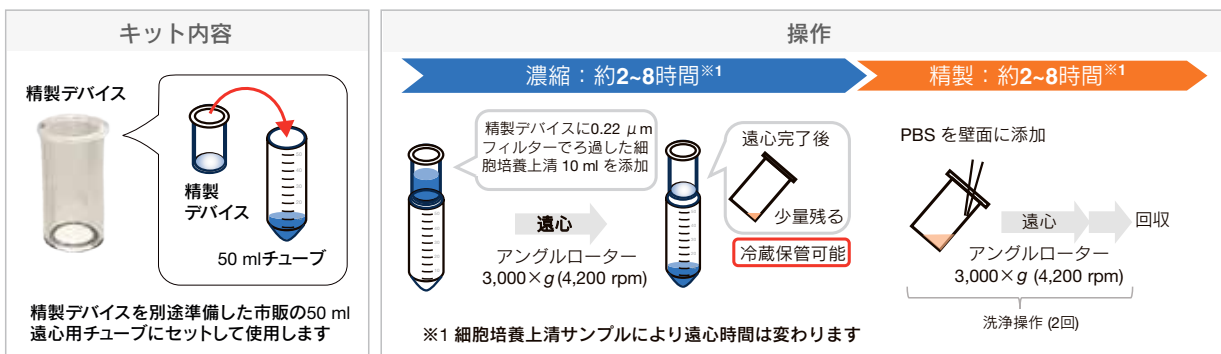
エクソソーム精製キット

Exsololator II DirectSpin

<特長>

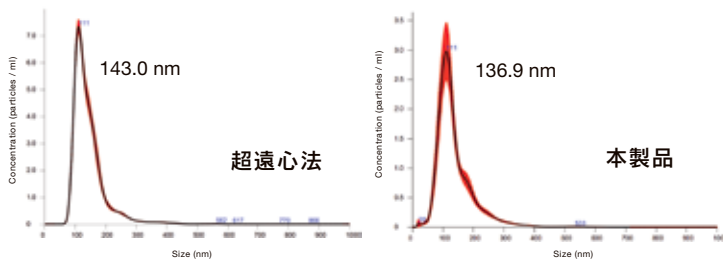
- ・超遠心法よりも高い回収効率
- ・操作が簡単で組み立ても不要
- ・市販の 50ml 遠心チューブにセットして使用可能

エクソソームは、細胞が分泌する細胞外小胞 (Extracellular vesicle: EV) の一種で、様々なタンパク質や核酸を内包し、それらを介して他の細胞に影響を与えることが知られています。近年、がんの悪性化や転移、間葉系細胞を用いた治療研究、診断への応用など、多くの分野で注目される重要な研究対象となっています。本製品は超遠心法よりも高い回収効率で細胞培養上清由来のエクソソームを得ることができます。本製品は、デバイス内にあらかじめフィルターがセットされており、細胞培養上清を本デバイス内に添加して遠心操作を行うだけでフィルター上にエクソソームを捕捉できます。複雑な操作を必要とせず、簡便にエクソソームの回収が可能です。



<超遠心法との比較>

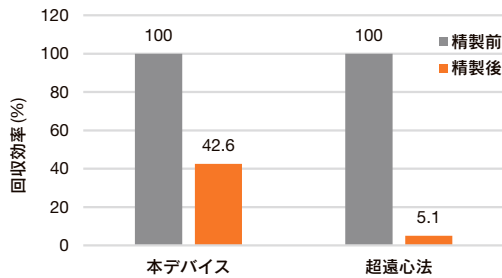
事前に 0.22 μm 滅菌ろ過フィルターでろ過した HCT116 細胞の培養上清から、超遠心法と本製品のそれぞれを用いてエクソソームを回収しました。その結果、ナノ粒子トラッキング解析より、粒度分布は超遠心法と比べて粒子径の大きい分布で回収できていることが分かりました。また、ExoScreen 法にて回収効率を確認したところ、本製品は超遠心法よりも高い効率で回収できることが分かりました。



EV精製方法	NTA	
	平均粒子径 (mean)	上清10mlあたりの粒子数 (particles)
本デバイス	136.9 nm	6.82 x 10 ⁷
超遠心法	143.0 nm	1.90 x 10 ⁷

回収エクソソームの粒度分布

粒子径と粒子数



ExoScreen 法 (CD63 x CD63) での回収効率の比較

※本データは東京医科大学 医学総合研究所 吉岡祐亮先生にご提供いただきました。

品名	容量	希望納入価格(¥)	メーカーコード
Exsololator II DirectSpin	3 tests	28,000	EX12
	10 tests	80,000	
	30 tests	190,000	

Topics on Chemistry

生細胞アクチンイメージング用プローブ「SiR-XActin」による細胞動態観察の新展開

株式会社同仁化学研究所 山本 啓登

アクチンは真核細胞において最も豊富に存在するタンパク質の一つであり、球状アクチン (G- アクチン)、G- アクチンが結合したマイクロフィラメントアクチン (F- アクチン)、およびアクチン結合タンパク質 (ABS) によって構成されている。中でも F- アクチンは、細胞の縁にあるラメラポディア (葉状仮足)、細胞の形を維持するストレスファイバー、細胞分裂時に現れる収縮環、さらには神経細胞の軸索など、細胞内の動的な高次元ネットワークを形成し¹⁾、細胞の形態変化、運動能、細胞質分裂、オルガネラ輸送など、構造的・動的機能の両方の役割を担っている²⁾。そのため、細胞がどのように生き、動き、増えるのかという生物学的プロセスを理解するためにアクチンが関与するプロセスを可視化して評価することは非常に重要である。

これまでのアクチン可視化プローブとしては SiR-Actin (図 1a) などが知られている。この骨格は、アクチンへ結合する jasplakinolide 構造 (図 1b) を有しており、リンカーを介して Si- ロードミンを結合させることで細胞透過性を有する蛍光色素として設計されており、不死化細胞株、初代培養細胞、オルガノイド、組織などの生細胞における F- アクチンの可視化が可能であった。しかしながら、その後の検討においてアクチンとの強すぎる結合により、自然な重合・脱重合プロセスを反映していない可能性が示唆されている³⁾。また、細胞の遺伝子を改変することで F- アクチンをイメージングする方法⁴⁾なども報告されているが、多くのアプリケーション評価においては低分子の蛍光プローブが好まれ、可視化出来ない場合の最終手段として利用されるに留まっており、汎用面において課題を抱えていた。

そこで Nasufovic らはこれまでの課題を解決するため、従来の SiR-Actin をベースに、jasplakinolide 構造と geodiamolide A の構造を組み合わせたハイブリッド骨格 (図 1c) や、リジンリンカーを介して Si- ロードミンと結合した構造 (図 1d) を有する、新規のアクチン可視化プローブ "SiR-XActin" を開発した⁵⁾。F- アクチンと結合するハイブリッド骨格は、元の jasplakinolide よりも細胞毒性が低く、リンカーに使用されているリジン残基についても、結合溝の外側を向くことで結合を著しく妨げることなく蛍光体の接触が可能になるように設計されている。HeLa 細胞での評価においては、従来の SiR-Actin は細胞運動が著しく低下したのに対し、SiR-XActin では細胞運動にはほとんど影響を与えていないことが確認された。結合親和性を評価したところ、SiR-XActin は従来の SiR-Actin よりも約 100 倍低い親和性が示され、細胞毒性や細胞運動の結果と相関性が有ることが示された。また、SiR-XActin のシグナル強度は 35 時間以上安定しており、撮影中には複数のラメラポディア、フィロポディア、そして収縮リングが観察されるなど、高度に制御されているアクチンネットワークへの影響が非常に少ないことが示された。そして、長期間の観察により退色が起こった後も、SiR-XActin は初期強度の約 30% ± 3% の安定した信号を示した。この結果について、SiR-XActin は結合親和性が低いためにプローブの交換が容易に起きやすく、退色が起こったとしても別のフレッシュなプローブと置き換わることで信号強度が安定しているものと推測される⁶⁾。

U-2 OS 細胞では、SiR-Actin はベラパミルを添加することで F- アクチンを効率的に標識されるが、SiR-XActin はベラパミルが存在しない場合でも効率的に標識されることが確認され、3T3 および COS-7 といった別細胞株においても同様の結果を示した。ベラパミルは、ロードミンなどの異物を細胞から積極的に排除するトランスポーターとして知られるヒト P 糖タンパク質や多剤耐性タンパク質 1 (MRP1) を阻害する働きがあり、ベラパ

ミル添加の不要な SiR-XActin は代謝やシグナル伝達への潜在的な影響がより少ないことが期待される。近年では、F- アクチンは毒性ストレスを受けることで過剰にジスルフィド結合が発現し、最終的に細胞死が起きることも報告⁷⁾されており、毒性評価における指標としても注目されている。

更に、蛍光体である Si- ロードミンを置き換えた図 2 に示す化合物群においても、固定細胞及び生細胞において非生理的なアクチン表現型を誘導することなく良好な標識性を示しており、XActin リガンドが蛍光体を調整することで多様な波長に対応できる可能性が示された⁸⁾。これにより、今後の細胞生物学における様々な動的プロセスの解明や毒性評価に大きく貢献することが期待される。

[参考文献]

- 1) R. S. Kadzik *et al.*, "F-Actin Cytoskeleton Network Self-Organization Through Competition and Cooperation", *Cell Dev. Biol.*, **2020**, *36*, 35-60.
- 2) R. Dominguez *et al.*, "Actin Structure and Function", *Annu. Rev. Biophys.*, **2011**, *40*, 169-186.
- 3) L. R. Flores *et al.*, "Author Correction: Lifeact-TagGFP2 alters F-actin organization, cellular morphology and biophysical behaviour", *Sci. Rep.*, **2019**, *9*, 9507.
- 4) J. Riedl *et al.*, "Lifeact: a versatile marker to visualize F-actin", *Nat. Methods*, **2008**, *5*, 605-607.
- 5) V. Nasufovic *et al.*, "SiR-XActin: A Fluorescent Probe for Imaging Actin Dynamics in Live Cells", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2025**, *64*, 50.
- 6) C. Spahn *et al.*, "Whole-Cell, 3D, and Multicolor STED Imaging with Exchangeable Fluorophores", *Nano Lett.*, **2019**, *19*, 500-505.
- 7) Y. Shuai *et al.*, "Disulfidptosis: disulfide stress-induced novel cell death pathway", *MedComm*, **2024**, *5*(7), e579.
- 8) G. Lukinavičius *et al.*, "Fluorogenic Probes for Multicolor Imaging in Living Cells", *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, 9365-9368.

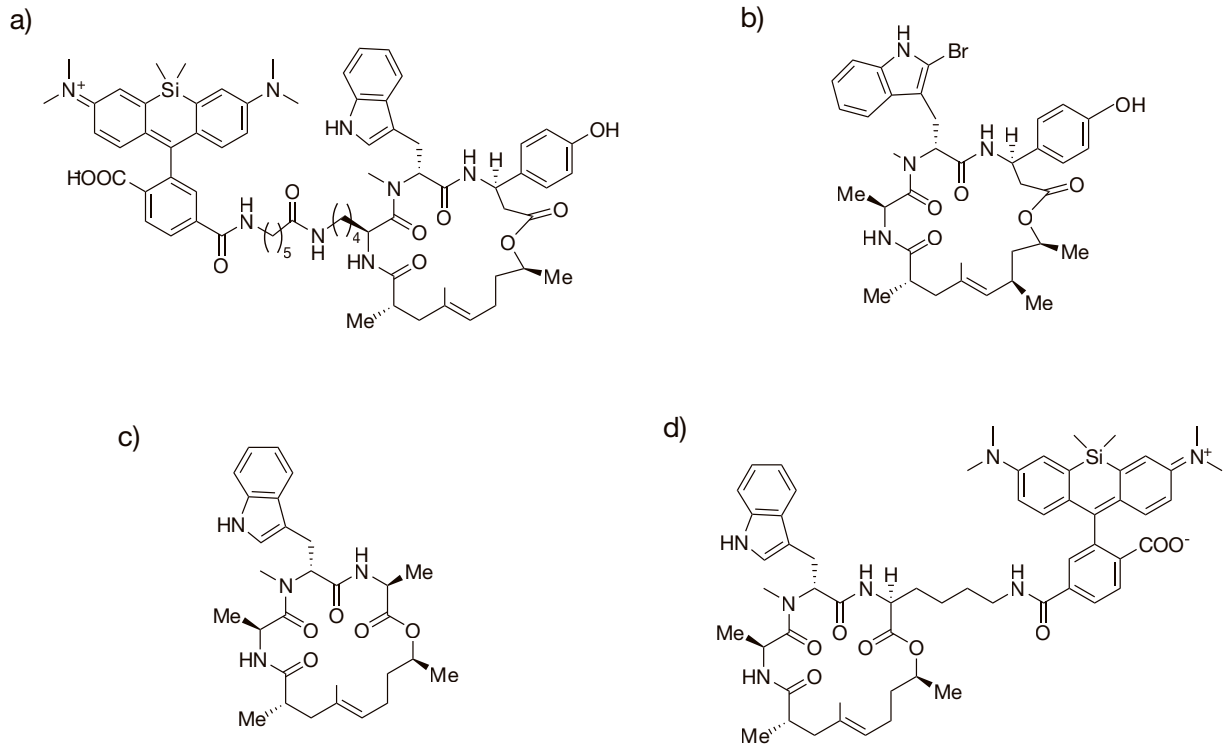


図1 アクチン可視化プローブ

a) SiR-Actin, b) jasplakinolide 構造, c) jasplakinolide 構造と geodiamolide A 構造を組合わせたハイブリッド骨格, d) SiR-XActin

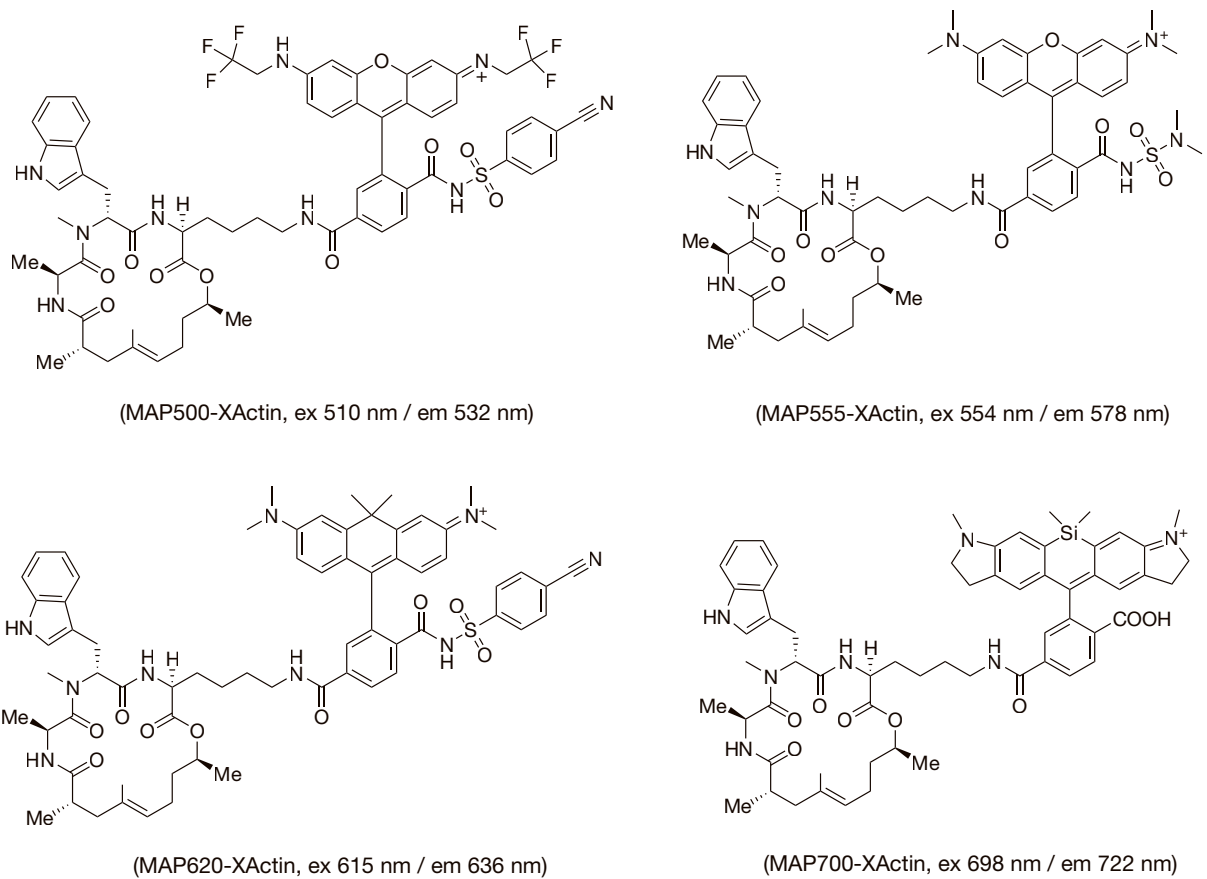


図2 SiR-XActinの蛍光体を組み替えた化合物

連載

生命科学の最前線 ～タイ王国研究者の現場から～ ④

小社が立地する熊本にある熊本大学とパートナーシップ協定を結んでいるタイの大学研究者によるライフサイエンス分野の連載(4回)をお届けします。

Coordinated Glucose–Lipid Metabolic Rewiring in Cancer Progression



Kulthida Vaeteewoottacharn

Department of Biochemistry and
Center for Translational Medicine,
Faculty of Medicine
Khon Kaen University

Division of Hematopoiesis, Joint Research
Center for Human Retrovirus Infection and
Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University



Saowaluk Saisomboon

Department of Biochemistry and
Center for Translational Medicine,
Faculty of Medicine
Khon Kaen University

Division of Hematopoiesis, Joint Research
Center for Human Retrovirus Infection and
Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University



Natnicha Paungpan

Department of Biochemistry and
Center for Translational Medicine,
Faculty of Medicine
Khon Kaen University

Division of Hematopoiesis, Joint Research
Center for Human Retrovirus Infection and
Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University

Abstract

Metabolic reprogramming is a hallmark of cancer, enabling cancer cells to sustain biosynthetic and energetic demands and adapt to microenvironmental stresses. Among these alterations, enhanced glucose utilization and dysregulated lipid metabolism are key metabolic features supporting cancer growth and aggressiveness. Increasing evidence suggests that glucose and lipid metabolism are not independent processes but are tightly interconnected, forming a coordinated metabolic network that fuels biosynthesis and promotes metastatic potential. This review summarizes the molecular mechanisms underlying glucose–lipid metabolic integration and discusses its contribution to cancer progression, with particular emphasis on cholangiocarcinoma (CCA), a highly lethal liver cancer. We further highlight emerging therapeutic strategies targeting this metabolic axis, including the potential repurposing of glucose-lowering and lipid-modulating agents. Understanding this coordinated metabolic rewiring may facilitate the development of multi-target metabolic interventions for improved cancer treatment.

1. Metabolic Reprogramming in Cancer Cells

Metabolic reprogramming is widely recognized as a hallmark of cancer and a critical driver of cancer progression, therapeutic resistance, and metastatic dissemination¹⁾. During cancer development, cancer cells undergo selective metabolic

adaptations that optimize energy production while ensuring a continuous supply of biosynthetic precursors required for uncontrolled proliferation^{2,3)}. These adaptations enable cancer cells to survive under fluctuating nutrient availability, hypoxia, and oxidative stress within the cancer microenvironment.

The earliest recognized metabolic alteration in cancer is enhanced glucose uptake and preferential utilization of aerobic

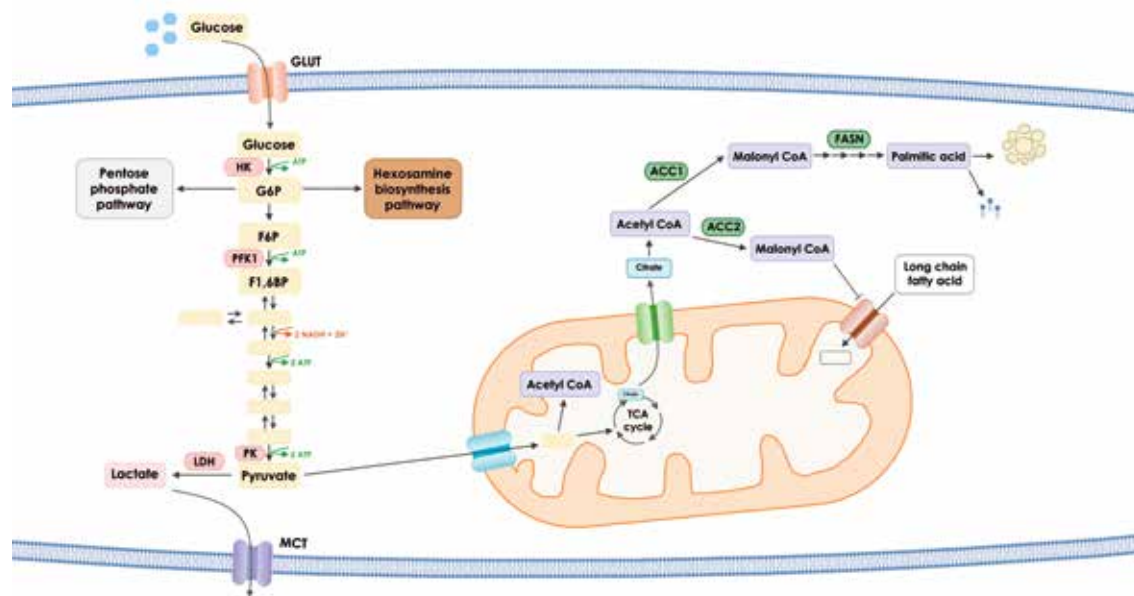


Figure 1

Coordinated glucose and lipid metabolic pathways in cancer cells. ACC, acetyl-CoA carboxylase; ACLY, ATP citrate lyase; CPT1, carnitine palmitoyltransferase 1; F1,6BP, fructose 1,6-bisphosphate; F6P, fructose 6-phosphate; FASN, fatty acid synthase; G6P, glucose 6-phosphate; GLUT, glucose transporter; HK, hexokinase; LDH, lactate dehydrogenase; MCT, monocarboxylate transporter; PK, pyruvate kinase; PPP, pentose phosphate pathway; TCA cycle, tricarboxylic acid cycle.

glycolysis, known as the Warburg effect ⁴. Although glycolysis generates less ATP per glucose molecule than oxidative phosphorylation, its high metabolic flux supplies intermediates for nucleotide, amino acid, and lipid biosynthesis ⁴⁻⁶. Thus, glucose metabolism functions not merely as an energy source but as a central hub for biomass accumulation.

In parallel, lipid metabolism has emerged as another crucial component of cancer metabolic adaptation. Together, glucose and lipid metabolic rewiring form an integrated network that supports cancer survival, growth, and invasion. Given the central roles in cancer cells, this metabolic coordination confers adaptive advantages and may represent a clinically exploitable vulnerability ^{7,8}.

2. Glucose Metabolism in Cancer: The Warburg Effect and Metabolic Flux

The Warburg effect describes the preferential conversion of glucose to lactate in cancer cells, even under normoxic conditions ⁴. Although less efficient in ATP generation compared to oxidative phosphorylation, high glycolytic flux provides abundant metabolic intermediates, such as pyruvate and citrate, that feed biosynthetic pathways, including lipid synthesis ^{9,10}. Key glycolytic enzymes, including glucose transporter (GLUT), hexokinase (HK), phosphofructokinase (PFK), pyruvate kinase (PK), lactate dehydrogenase (LDH), and monocarboxylate transporters (MCTs), are frequently upregulated in cancer cells (Figure 1) ⁷.

Oncogenic signaling pathways and hypoxia-inducible factors dynamically regulate these glycolytic components, ensuring sustained glucose flux to support anabolic demands. The metabolic balance between glycolysis and oxidative phosphorylation is context-dependent and influenced by environmental constraints ^{7,11}. Rather than a complete abandonment of mitochondrial metabolism, many cancers

exhibit metabolic flexibility, enabling adaptation to nutrient availability.

In cholangiocarcinoma (CCA), an aggressive cancer, aberrant glucose metabolism is well documented. Our group, led by Professor Sopit Wongkham, has demonstrated consistent upregulation of key glycolytic regulators in CCA tissues. Aberrant expression of GLUT1 and HKII promotes enhanced glucose uptake and intracellular trapping of glucose ^{12,13}, while increased PKM2 and LDHA facilitate lactate production ^{14,15}. Furthermore, upregulation of MCT1/4 supports lactate export, thereby preventing intracellular acidification and promoting cancer cell survival ¹⁶. The resulting accumulation of lactate acidifies the cancer microenvironment, promotes epithelial-mesenchymal transition (EMT), and enhances cell motility, thereby facilitating metastatic dissemination ¹⁷.

Epidemiological evidence further supports the role of glucose in CCA progression. Hyperglycemia and diabetes mellitus are associated with increased risk and poorer prognosis in CCA^{18,19}. High-glucose conditions enhance oncogenic signaling, including signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) activation, and increase flux through the hexosamine biosynthetic pathway, leading to increased glycosylation and enhanced cancer aggressiveness ^{20,21}.

3. Lipid Metabolism as a Driver of Cancer

Beyond glucose metabolism, lipid metabolic reprogramming plays a crucial role in cancer progression. Lipids serve structural, energetic, and signaling functions, contributing to membrane synthesis, second messenger production, and energy storage ⁷. Emerging evidence indicates that lipid metabolic rewiring is not merely supportive but actively drives cancer development and progression. In 2020, the International Agency for Research on Cancer (IARC) reported a strong association between obesity and the risk of several cancers, including post-menopausal breast, colorectal, esophageal, endometrial, kidney, gallbladder,

ovarian, pancreatic, liver, stomach, and thyroid cancers ²²).

Experimental studies have demonstrated that dietary manipulation can influence cancer lipid metabolism and growth ⁵. Caloric restriction suppresses cancer growth, whereas maintenance of specific fatty acid compositions in the lipid-depletion condition suggests a requirement for both exogenous lipid uptake and *de novo* lipogenesis.

The importance of lipogenesis in cancer was long recognized ^{23,24}. In 1979, Szutowicz A demonstrated that ATP citrate lyase (ACLY) activity is increased more than 150 times in breast cancer tissues compared to normal counterparts ²³. Moreover, upregulations of key proteins in *de novo* lipogenesis, e.g., fatty acid synthase (FASN), acetyl-CoA carboxylase (ACC1/ACC2), and sterol regulatory element-binding protein (SREBP), are frequently observed in cancers ^{7,24}. These proteins enable cells to synthesize large amounts of fatty acids and other lipids, which are necessary for membrane biogenesis, energy storage, and signaling (Figure 1) ⁷. In CCA context, elevated expression of ACC1, FASN, and ACLY has been observed in cancer tissues, with high protein levels correlating with poor patient prognosis ²⁵⁻²⁷. These findings underscore the importance of lipogenesis in CCA progression and highlight lipid metabolic enzymes as potential therapeutic targets.

4. Glucose–Lipid Coupling: Effects on Cancer Progression

Glucose and lipid metabolism are metabolically interconnected. As early as 1953, studies demonstrated that glucose-derived carbon was converted into lipids in cancer tissues ²⁸. Glycolysis-derived pyruvate enters the mitochondria and is converted into citrate, which is subsequently exported to the cytosol. ACLY then cleaves citrate into acetyl-CoA, providing the precursor for fatty acid and cholesterol synthesis. Concurrently, the pentose phosphate pathway generates NADPH, supplying reducing equivalents required for lipogenesis (Figure 1). This coordinated network enables cancer cells to efficiently allocate carbon and redox resources toward biomass expansion and stress adaptation. Distinct lipidomic profiles have been identified across cancer types ²⁹, suggesting context-specific lipid dependencies within particular cancer microenvironments.

Our group provided mechanistic insight into this metabolic coupling in CCA ²⁵. High-glucose conditions increased intracellular malonyl-CoA production and lipid droplet accumulation. These effects were potentiated by palmitate supplementation and attenuated by genetic editing of ACC1. ACC1-deficient CCA cells acquire reduced ATP levels but activated AMP-activated protein kinase (AMPK), indicating energetic stress. Functionally, ACC1-deficient CCA cells exhibited impaired proliferation and reduced migratory capacity ^{25,30}. These findings demonstrate that *de novo* lipogenesis is vital to maintaining cellular energy homeostasis and metastatic potential.

5. Therapeutic Implications: Multi-target Metabolic Intervention

Given the central roles of glucose and lipid metabolism in

cancer progression, targeting these pathways presents a promising therapeutic strategy. Metabolic interventions may disrupt both energy production and biosynthetic capacity. Metabolic modulators such as metformin and anti-obesity agents have emerged as potential adjunct therapies that target cancer metabolic dependencies for the conventional as well as personalized immunotherapy ^{31,32}.

Metformin, a widely used glucose-lowering agent, activates AMPK and suppresses anabolic signaling pathways, including mammalian target of rapamycin (mTOR) and lipogenesis ^{31,33}. Anti-obesity medications and lipid-lowering agents interfere with lipid biosynthesis and cholesterol metabolism ²². In preclinical models of CCA, targeting glucose and lipid metabolism suppresses cancer growth and metastatic behavior ^{25,33,34}.

Importantly, single-pathway inhibition may be insufficient due to metabolic compensation. Cancer cells exhibit remarkable metabolic plasticity, enabling adaptive rewiring following targeted inhibition. Therefore, multi-target metabolic strategies that simultaneously disrupt glycolytic flux and lipogenesis may offer superior therapeutic efficacy. Incorporating metabolic biomarkers into diagnostic panels may further enable the identification of patients most likely to benefit from metabolic interventions.

6. Conclusion and Future Perspectives

Cancer metabolic rewiring extends beyond isolated alterations in glycolysis or lipogenesis; rather, it represents an integrated and adaptive metabolic circuitry that sustains cancer growth and progression. Coordinated glucose–lipid coupling provides cancer cells with metabolic flexibility, biosynthetic capacity, and resilience under therapeutic stress. Recognizing this interdependence reframes cancer metabolism from a descriptive hallmark to a strategically actionable vulnerability.

Future research should focus on identifying context-specific metabolic dependencies and on defining biomarkers that stratify cancers by metabolic phenotype. Integrative approaches combining metabolic flux analysis, lipidomics, proteomics, and functional modeling will be essential to uncover compensatory mechanisms that arise following metabolic inhibition. Importantly, rational combination strategies that concurrently disrupt glucose and lipid metabolic pathways, potentially in combination with immunotherapy or precision-targeted treatments, may overcome metabolic plasticity and improve therapeutic durability. A coordinated metabolic targeting strategy may therefore represent a promising direction for next-generation cancer therapy.

Acknowledgements

This work was supported by research grants from Khon Kaen University, and IRN-Cancer metabolism and drug target (CMD). NP was supported by a Royal Golden Jubilee Ph.D. (RGJ) grant funded by the National Research Council of Thailand (NRCT5-RGJ63003-051).

Due to the space limitation, we sincerely apologize to colleagues whose relevant work could not be cited.



Figure 2

Members of Vaeteewoottacharn's Laboratory in the Department of Biochemistry.

[References]

- 1) D. Hanahan, *Cell*, **2026**, Online ahead of print, DOI: 10.1016/j.cell.2025.12.049
- 2) C. Swanton *et al.*, *Cell*, **2024**, 187(7), 1589–1616.
- 3) F. Li and M. C. Simon, *Dev. Cell*, **2020**, 54(2), 183–195.
- 4) O. Warburg, *Science*, **1956**, 123(3191), 309–314.
- 5) E. C. Lien *et al.*, *Nature*, **2021**, 599(7884), 302–307.
- 6) M. G. Vander Heiden *et al.*, *Science*, **2010**, 329(5998), 1492–1499.
- 7) Y. Mao *et al.*, *Cell Rep.*, **2024**, 43(12), 115064.
- 8) X. Xu *et al.*, *Exp. Mol. Med.*, **2023**, 55(7), 1357–1370.
- 9) X. Mao *et al.*, *Cell Death Dis.*, **2025**, 16(1), 182.
- 10) C. Cheng *et al.*, *Cancer Cell*, **2015**, 28(5), 569–581.
- 11) R. Pérez-Tomás and I. Pérez-Guillén, *Cancers (Basel)*, **2020**, 12(11), 3244.
- 12) U. Thamrongwaranggoon *et al.*, *In Vivo*, **2021**, 35(1), 267–274.
- 13) U. Thamrongwaranggoon *et al.*, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2017**, 484(2), 409–415.
- 14) U. Thonsri *et al.*, *Anticancer Res.*, **2020**, 40(9), 5115–5124.
- 15) U. Thonsri *et al.*, *Histol. Histopathol.*, **2017**, 32(5), 503–510.
- 16) P. Dana *et al.*, *Cell. Oncol. (Dordr.)*, **2020**, 43(2), 211–222.
- 17) U. Thamrongwaranggoon *et al.*, *Cancer Sci.*, **2023**, 114(4), 1541–1555.
- 18) C. Saengboonmee *et al.*, *Cancer Epidemiol.*, **2015**, 39(3), 274–278.
- 19) C. Saengboonmee *et al.*, *Nutr. Cancer*, **2022**, 74(5), 1734–1744.
- 20) C. Saengboonmee *et al.*, *Sci. Rep.*, **2016**, 6, 18995.
- 21) C. Phoomak *et al.*, *Sci. Rep.*, **2017**, 7, 43842.
- 22) S. Pati *et al.*, *Cancers (Basel)*, **2023**, 15(2), 485.
- 23) A. Sztutowicz *et al.*, *Br. J. Cancer*, **1979**, 39(6), 681–687.
- 24) F. Röhrig and A. Schulze, *Nat. Rev. Cancer*, **2016**, 16(11), 732–749.
- 25) S. Saisomboon *et al.*, *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, **2023**, 1869(5), 166694.
- 26) X. Sun *et al.*, *Front. Immunol.*, **2024**, 15, 1477267.
- 27) J. Tomacha *et al.*, *Front. Pharmacol.*, **2021**, 12, 696961.
- 28) G. Medes *et al.*, *Cancer Res.*, **1953**, 13(1), 27–29.
- 29) Y. S. Park *et al.*, *Clin. Chim. Acta*, **2011**, 412(21–22), 1978–1982.
- 30) S. Saisomboon *et al.*, *Int. J. Mol. Sci.*, **2024**, 25(18), 10170.
- 31) C. Coyle *et al.*, *Ann. Oncol.*, **2016**, 27(12), 2184–2195.
- 32) R. Shekhawat and C. C. Mandal, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2021**, 21(6), 476–494.
- 33) C. Saengboonmee *et al.*, *Anticancer Res.*, **2017**, 37(1), 115–123.
- 34) P. Boonnate *et al.*, *Anticancer Res.*, **2021**, 41(7), 3389–3400.

[Contact]

Corresponding author:

Kulthida Vaeteewoottacharn, Ph.D., M.D.

Email: kulthidava@kku.ac.th

ORCID ID: 0000-0001-6557-9680

Department of Biochemistry and Center for Translational Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

Division of Hematopoiesis, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection and Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, 860-0811 Japan

Current position: Ph. D. candidate (Khon Kaen University, Thailand, Double Ph. D. program)

Current interests: cancer and cancer microenvironment interaction, extracellular vesicles

Current positions:

Acting director of the Northeast Laboratory Animal Center (NELAC), Khon Kaen University, Thailand

Visiting Professor in Graduate School of Medical Science, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Current interests: cancer cell biology and cancer metabolism, cancer and cancer microenvironment interaction, cancer patient-derived model for biological and translational study

Second author:

Saowaluk Saisomboon, Ph.D.

Email: saowsa@kku.ac.th

ORCID ID: 0009-0006-9019-6888

Department of Biochemistry and Center for Translational Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

Division of Hematopoiesis, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection and Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, 860-0811 Japan

Current position: Lecturer

Current interests: cancer cell biology and cancer metabolism

Third author:

Natnicha Paungpan, Ph.D. (Kumamoto University, Japan)

Email: natnicha_paungpan@kkumail.com

ORCID ID: 0000-0002-1763-5446

Department of Biochemistry and Center for Translational Medicine, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, 40002, Thailand

Division of Hematopoiesis, Joint Research Center for Human Retrovirus Infection and Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, 860-0811, Japan

Current position: Ph.D. candidate (Khon Kaen University, Thailand, Double Ph.D. program)

Current interests: cancer and cancer microenvironment interaction, extracellular vesicles

2027年度 研究助成募集のご案内



公益財団法人
同仁化学学術振興財団

新しい時代の
科学技術のために。

同仁化学学術振興財団では
ライフサイエンスに関する研究分野で
科学技術の発展に貢献するような研究・開発活動を
支援します。

応募期間:2026年9月1日より2026年10月31日まで(予定)

研究助成金

1件100万円
最大8件程度

※助成対象期間
2027年4月1日～2028年3月31日

助成対象領域

ライフサイエンス分野での基礎科学研究
ライフサイエンスを指向した有機化学研究
その研究が独創的・先駆的であり、成果が科学技術の振興に
貢献することが期待される内容

応募資格

日本の大学・研究機関に勤務し、主体的に研究を進めている
研究者で、2027年4月1日時点で40歳未満の研究者
(1987年4月2日以降に生まれた方、国籍は問わない)。
ただし、ライフイベント(出産・育児・介護)により研究活動
に一定期間の中断があった場合には、最大3年間の年齢加算を
認め、43歳未満の方まで応募可能といたします。申請の際、
指定箇所に理由を記載してください。

応募方法

当財団ホームページにある助成金の申請方法ページより申請
してください。申請ページは募集開始時までに公開します。

選考方法および審査結果の通知

当財団の選考委員会で審査し、理事会で決定します。審査結果
は当財団のホームページで発表し、書面による通知は、助成金
受領決定者にのみ送付します。

お問合せ先

公益財団法人

同仁化学学術振興財団

Dojindo Laboratories' Foundation for Life Science

〒861-2202

熊本県上益城郡益城町田原

2025-5

TEL:096-243-1205

お問合せURL:

<https://dojindo-f.or.jp/contact/>



小社へのお問い合わせ等は下記 HP よりお願いします
URL : <https://www.dojindo.co.jp/>

次号テーマ

リソースム