

Title	PKM2 regulates energy sensing and cancer progression through its allosteric regulation
Author(s)	陳, 粲然
Citation	大阪大学, 2021, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/85332
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

Abstract of Thesis

Name (Tsan-Jan Chen)

Title

PKM2 regulates energy sensing and cancer progression through its allosteric regulation

(PKM2による代謝と発癌の制御)

Abstract of Thesis

Pyruvate kinases play a pivotal role in metabolism. The M2 isoform of human pyruvate kinase (PKM2) possesses reduced pyruvate kinase activity and can be regulated by allosteric regulation. Natural molecules including FBP and serine are demonstrated to allosterically regulate PKM2 enzymatic activity. PKM2 also harbors non-metabolic functions, as it translocates into the nucleus and serves as a transcriptional co-activator of HIF1 α and STAT3. Upregulation of PKM2 was found in many type of cancers. These evidence indicates the oncogenic properties of nuclear PKM2 in cancer progression.

Despite the extensive study done on PKM2, the structure-activity relationship regarding to its allosteric regulation and nuclear function remains elusive. Here, three studies have been carried out. In chapter 1, I demonstrated that three PKM2 exon-10 mutations result in reduced sensitivity to allosteric effectors and increased nuclear function mediated by KDM8; In chapter 2, I performed the SELEX assay and identified a putative PKM2-binding DNA motif; Finally, chapter 3 displays the identification of compound X as a novel PKM2 allosteric activator based on structural and biochemical evidence. Collectively, the results provide a mechanistic basis that bridges the allosteric regulation and the nuclear function of PKM2, shedding insights into the new therapeutic anti-cancer strategies.

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Tsan-Jan Chen)			
論文審査 担当者		(職)	氏 名
大阪大学	主 査	教授	平岡 泰
	副 査	教授	高木 淳一
	副 査	教授	中川 敦史
	副 査	教授	三木 裕明
	副 査	招へい教授	原口 徳子
National Tsing Hua University	主 査	Professor	Wen-Ching Wang
	副 査	Professor	Ping-Chiang Lyu
	副 査	Professor	Nei-Li Chan
	副 査	Professor	Woei-Jer Chuang
論文審査の結果の要旨			
<p>学位申請者 Tsan-Jan Chen は、台湾国立清華大学 National Tsing Hua University (NTHU) に在籍するとともに、部局間協定にもとづく Double Degree Program (DDP)により本部局の生物科学専攻に在籍しており、コチュテルの合意にしたがって審査を進めた。博士公聴会に先立ち、提出された博士論文に対して、大阪大学と NTHU で、各部局の規程に従い、それぞれ独自に予備審査を行い、双方ともに本審査を受けるに値するものと認めた。</p> <p>これを受けて、2021年7月26日にNTHUで博士公聴会を行い、大阪大学にはリモート配信で公開した。博士論文タイトルは「PKM2 regulates energy sensing and cancer progression through its allosteric regulation (PKM2による代謝と発癌の制御)」である。博士論文は、発癌に関与するPKM2に関し、構造生物学的および生化学的アプローチによってその発癌における機能の分子メカニズムに迫ろうとしたものである。酵素活性と転写のコアクチベーターという異なる機能がともに様々なメタボライトによりアロステリックに制御され、それらの機能がPKM2のオリゴマー状態により影響を受けるという仮説を検証した。X線結晶構造解析や細胞を用いた機能解析など、多岐にわたる実験系を駆使し、DNA結合活性についてはSELEX法を応用して特異配列を同定するなど、非常にレベルの高い研究となっている。博士論文についてもその構成や文章は優れており、また審査員から出される様々な質問を正確に理解して的確に回答するなど、科学者として高いポテンシャルを持っていることを示した。</p> <p>公聴会の直後に大阪大学とNTHUの合同審査委員会により、博士論文および発表内容・質疑応答に基づき評価を行い、Tsan-Jan Chenの研究業績が双方の大学の博士号を授与するに値するという結論に至った。</p>			