

Warburg 効果を誘導するピルビン酸キナーゼ M2

辻田和彦

多くのがん細胞では正常細胞よりも解糖系が亢進している。酸素が十分に存在しているにもかかわらず、がん細胞がエネルギー獲得において有利な酸化的リン酸化ではなく、不利な解糖系を利用するこの現象（好氣的解糖）は、発見者の名に因んで Warburg 効果と呼ばれている。Warburg 効果のがん化の一因なのか、それとも細胞ががん化したことにより誘導されるのか、明確な答えは得られていない。

今回、ピルビン酸キナーゼのスプライシングアイソフォームの切り替わりが Warburg 効果を引き起こし、これにより腫瘍形成が促進されること示した論文を紹介する。

紹介論文

The M2 splice isoform of pyruvate kinase is important for cancer metabolism and tumour growth
Christofk, HR¹., Vander Heiden, MG., Harris, MH., Ramanathan, A., Gerzten, RE., Wei, R.,
Fleming, MD., Schreiber, SL. & Cantley LC. (¹Harvard Medical School)
Nature, 452, 230-234 (2008)

要旨

多くのがん細胞ではグルコースの消費速度が増大しているにもかかわらず、酸化的リン酸化の速度は減少している。がん細胞が有酸素下においても高濃度で乳酸を産生し続ける現象は、75年以上も前に Otto Warburg によって見出され、好氣的解糖や Warburg 効果と呼ばれている。どのようにがん細胞が代謝を改変するのか、また代謝改変が腫瘍形成に必須であるか否かは今のところ不明である。我々は、解糖系酵素のひとつであるピルビン酸キナーゼのスプライシングアイソフォームの切り替わりが、細胞内代謝を好氣的解糖へ変えるのに必須であり、切り替わりにより腫瘍形成が促進されることを見出した。がん細胞ではピルビン酸キナーゼの M2 アイソフォーム（胚型、PKM2）が主として発現している。我々は shRNA を利用してがん細胞中の PKM2 をノックダウンし、ピルビン酸キナーゼ M1（成体型、PKM1）を発現させた。PKM2 から PKM1 への置換は Warburg 効果を打ち消し、乳酸産生量の減少、酸素消費の増大を引き起こした。ヌードマウスへの移植モデルにおいては、PKM1 発現細胞よりも PKM2 発現細胞のほうが腫瘍を形成する能力が高いことも明らかとなった。これらの結果は PKM2 の発現が好氣的解糖に必須であり、代謝改変によりがん細胞が生体内で選択的に増殖する能力を獲得していることを示唆するものである。

参考論文

Cancer cell metabolism: Warburg and beyond
Hsu, PP., & Sabatini, DM. (MIT) Cell, 134, 703-707 (2008)