

グルコース制限とビグアニドに対するがん細胞の感受性を決定する代謝因子

河村 達郎

がん代謝の理解と制御は、現在世界中で行われているがん研究の中で最もホットな分野の1つである。特に、がん細胞が栄養や酸素の乏しい腫瘍微小環境で生き残るためにどのように代謝を適応させるかを理解することは、効果的ながん治療法の確立のために重要である。本日紹介する論文で筆者らは、培地中のグルコース濃度を一定に保つ独自の細胞培養装置“Nutrostat”を開発し、これを用いることにより低グルコース濃度で増殖が抑制される様々ながん細胞株を特定し、そのメカニズムがグルコース利用の異常あるいはミトコンドリア DNA の変異による酸化リン酸化の機能低下であることを明らかにした。さらに、これらの異常が、糖尿病の治療薬であるビグアニドを処理する際のバイオマーカーとなり得ることを明らかにした。当研究室でもバイオマーカーの導出を視野に入れて多種類のがん細胞株の代謝の比較研究に着手しており、筆者らの研究手法やデータが参考になると考え、本論文を紹介することとした。

紹介論文

“Metabolic determinants of cancer cell sensitivity to glucose limitation and biguanides”,

Birsoy K. *et al.* & Sabatini D.M., *Nature* **508**, 108-112, 2014

要旨

腫瘍組織ではグルコースなど消費量の多い栄養成分の濃度が正常組織に比べて低いことが多いため、がん細胞は腫瘍内微小環境に合わせて代謝を適応させなければならない。このような“がん代謝の適応”のさらなる理解により、がん治療に利用可能ながん細胞の弱点を明らかにできるかもしれない。筆者らは、増殖している細胞を低栄養培地で長時間培養するための連続流培養装置(Nutrostat)を開発し、バーコード標識したがん細胞プールを低グルコース条件下で培養することで競合的増殖試験を行い、低グルコースに対する感受性には細胞株間で多様性があることを示した。さらに、ミトコンドリアの酸化リン酸化(OXPHOS)が低グルコース条件下での最適な増殖に必要な主要経路であることを、RNAi スクリーニングにより明らかにした。低グルコース条件に対して最も感受性の高い細胞株は、ミトコンドリア DNA (mtDNA)の複合体 I 遺伝子の変異あるいはグルコース利用の異常のため、通常グルコースの制限により上昇する OXPHOS の機能に欠損のある細胞であった。これらの欠損により、低グルコース条件下で増殖するがん細胞あるいは異種移植腫瘍に対して、OXPHOS を阻害する抗糖尿病薬であるビグアニドを処理した際の感受性を予測することができる。特に、mtDNA に変異のあるがん細胞のビグアニドに対する高感受性は、複合体 I を迂回させる酵母のユビキノンオキシドレダクターゼ NDI1 の強制発現により低下した。このように筆者らは、mtDNA の変異あるいはグルコース利用の異常が OXPHOS 阻害剤への感受性の高い腫瘍を同定するバイオマーカーと成り得ることを示した。