

グルタミンは KRAS が調節する代謝経路を介して膵臓がんの増殖を助ける

石山 文菜

がん細胞の代謝は、解糖系やグルタミノリシスの亢進など正常細胞とは異なることから、がん特異的な代謝制御機構はがん治療の標的となり得ると考えられている。膵臓がんは一般的に予後が不良で抗がん剤が効きにくい難治性がんのひとつである。酸素や栄養の少ない条件下でも生存・増殖できるように代謝機構を適応させていることが知られているが、詳しいメカニズムはよくわかっていなかった。本日紹介する論文では、ヒト膵管腺がん細胞の増殖に不可欠な代謝経路として、これまで知られていなかった非典型的なグルタミン利用経路が同定された。膵臓がんの代謝機構について勉強になると考え、本論文を紹介することとした。

紹介論文

Glutamine supports pancreatic cancer growth through a KRAS-regulated metabolic pathway. Son J. et al., and Kimmelman A. G. **Nature**, 496, 101-105 (2013)

要旨

がん細胞は代謝依存性を持ち、それが正常細胞との相違点になっている。依存特性の 1 つに、アミノ酸であるグルタミン利用による同化作用の促進がある。今回我々は、ヒト膵管腺がん (PDAC) 細胞において、腫瘍増殖に必要な非典型的グルタミン利用経路を同定した。ほとんどの細胞は、ミトコンドリアでグルタミン酸デヒドロゲナーゼ (GLUD1) を利用して、グルタミン由来のグルタミン酸を α -ケトグルタル酸に変換し、TCA 回路を動かしているが、PDAC 細胞では、グルタミン由来のアスパラギン酸を細胞質に輸送して、アスパラギン酸トランスアミナーゼ (GOT1) によりオキサロ酢酸に変換している。その後、オキサロ酢酸はリンゴ酸からピルビン酸へと変換され、表面上は NADPH/NADP + 比を上昇させることで、細胞の酸化還元状態が維持されている可能性がある。重要なことは、PDAC 細胞はこの一連の経路に強く依存しており、グルタミンの欠乏やこの経路の酵素を遺伝的に抑制すると、活性酸素種の増加および還元型グルタチオンの減少が起きることである。さらに、一連の反応を構成するどの酵素をノックダウンしても PDAC 細胞の増殖が著しく抑制される。さらに、グルタミン代謝のリプログラミングは、PDAC 細胞に特徴的な遺伝子変化である発がん性の KRAS を介して、この経路の主要な代謝酵素の転写の発現上昇や発現抑制により起こる。PDAC 細胞ではこの経路が必須であるが、正常細胞では必要ではないという事実は、これらの難治性腫瘍に対する新たな治療方法の開発につながるかもしれない。