

グルタミン酸脱水素酵素 GDH1 はグルタチオンペルオキシダーゼ 1 の活性化を介したレドックス制御により腫瘍増殖を促進する

河村 達郎

グルタミン代謝(グルタミノリシス)は、好氣的解糖(Warburg 効果)とともに、多くのがん細胞がエネルギーや生体高分子の産生などのために利用する代謝経路の 1 つである。今回紹介する論文で筆者らは、グルタミノリシス経路のグルタミン酸脱水素酵素 1 (GDH1) が肺がんや乳がんなどのがん細胞でレドックス制御を担う機構を明らかにし、さらに既存の阻害剤(EGCG)よりも選択性の高い GDH1 阻害剤を見出して GDH1 がある種のがんの治療標的となり得ることを明らかにした。私自身も現在、特にレドックス制御に着目したがん代謝研究を行っており、がん代謝機構の理解、代謝制御因子の小分子阻害剤の発見のそれぞれの観点から興味深かったため、本論文を紹介することとした。

紹介論文

“Glutamate dehydrogenase 1 signals through antioxidant glutathione peroxidase 1 to regulate redox homeostasis and tumor growth”,

Jin L. *et al.* & Kang S., *Cancer Cell* **27**, 257-270, 2015

要旨

ミトコンドリアのグルタミノリシスが、がん細胞の酸化還元恒常性の維持にどのように寄与しているのか完全には解明されていない。本研究で筆者らは、ミトコンドリアの酵素であるグルタミン酸脱水素酵素 1 (GDH1) が、ヒトのがんで高レベルに発現していることを明らかにした。がん細胞において GDH1 は、生成物である α -ケトグルタル酸やさらなる代謝産物であるフマル酸の細胞内レベルを制御することにより、酸化還元恒常性維持に関わる。メカニズムとしては、フマル酸が活性酸素種 (ROS) 除去酵素であるグルタチオンペルオキシダーゼ 1 (GPx1) と結合し、GPx1 を活性化させることにより、レドックス制御する。さらに、GDH1 を標的とした shRNA や小分子阻害剤 R162 はレドックスバランスの崩壊を引き起こし、*in vitro* でのがん細胞の増殖や *in vivo* での腫瘍増殖を抑制した。