

代償性グルタミン代謝は神経膠芽腫の mTOR 阻害剤治療に対する抵抗性を促進する

長田 麻由佳

がんの代謝は、単に細胞増殖の間接的な応答ではなく、がん遺伝子産物による代謝リプログラミングによって生じることが近年明らかになってきた。そのため、がん特異的な代謝経路を標的とした薬剤開発が注目されている。がんが示す特異的な代謝機構のひとつにグルタミン代謝が挙げられる。多くの研究で酵素の活性を阻害することによってグルタミン代謝が抑制され、がん細胞の増殖が著しく抑制されることが示されており、その結果として悪性神経膠腫の治療において glutaminase (GLS) が魅力的な標的とされている。同様に PI3K/Akt/mTOR 経路の阻害もがん細胞の増殖を抑制し、アポトーシスを誘導することができるため、がん治療の標的として注目されている。今回、代償性グルタミン代謝が促進する神経膠芽腫の mTOR 阻害剤治療に対する抵抗性についての論文を紹介する。

紹介論文

Compensatory glutamine metabolism promotes glioblastoma resistance to mTOR inhibitor treatment.

Kazuhiro Tanaka et al. (Kobe University)

J. Clin. Invest. 125, 1591-1602 (2015)

要旨

mTOR は多くのがん種で活性が過剰になっており、がん治療の薬剤標的になっている。しかしながら、がんの代謝リプログラミングにおける mTOR 抑制効果は十分に明らかになっていない。そこで我々は、多形神経膠芽腫 (GBM) 細胞系、前臨床モデル、臨床サンプルを用いた代謝と機能の統合研究によって、代償性グルタミン代謝のアップレギュレーションが mTOR キナーゼ阻害剤抵抗性を促進することを実証する。また、GBM 細胞の代謝研究により GLS およびグルタミン酸量が mTOR キナーゼ阻害剤治療で高くなることを明らかにした。さらに、mTOR 阻害剤依存性代謝改変が GBM 異種移植片モデルで確認された。mTOR 阻害剤治療後に発現した GLS は、 α -ケトグルタル酸依存的に GBM の生存を促進した。mTOR キナーゼと GLS の遺伝学的あるいは薬理的抑制は、相乗的な腫瘍細胞死を誘導し、担がんマウスの腫瘍増殖を阻害した。これらの結果は、代償性グルタミン代謝が mTOR 阻害剤の治療抵抗性に重要な役割を担い、併用療法が抵抗性を抑制する可能性があることを示唆する。