

リボソームプロファイリングで明らかになった 腫瘍特異的なプロリン脆弱性

川谷 誠

腫瘍は増殖のために特定のアミノ酸を必要とすることがある。例えば、がん細胞では共通してグルタミン、セリン、グリシン、トリプトファン消費が高いことが知られており、これらアミノ酸の代謝リプログラミングは、がん細胞の生存、増殖、転移などに寄与している可能性がある。今回 Loayza-Puch らは、Diricore (differential ribosome codon reading) と名付けたリボソームのコードン読み取りをベースとしたプロファイリング手法を開発し、がん細胞のタンパク質合成に必要な特定のアミノ酸の利用可能性を評価した。その結果、淡明型腎細胞がんや浸潤性乳管がんといったある種の腫瘍ではプロリンが著しく欠乏しており、それを補うためにプロリン合成に必要な酵素 PYCR1 の発現を上昇させて腫瘍の増殖を維持していることが明らかとなった。これらの知見は、腫瘍特異的なアミノ酸代謝脆弱性を標的とした新たながん治療法の確立につながるかもしれない。

紹介論文

Tumour-specific proline vulnerability uncovered by differential ribosome codon reading.

Loayza-Puch F. et al., and Agami R. (The Netherlands Cancer Institute, The Netherlands)

Nature, 530, 490-494 (2016)

要旨

Tumors are known to depend on certain amino acids to proliferate and survive. However, a tailored detection system for measuring restrictive amino acids in each tumor is currently not available. Here we develop diricore, a procedure for differential ribosome measurements of codon reading. We applied diricore to kidney cancer and discover signals indicating restrictive proline. This observation was linked to high levels of PYCR1, a key enzyme in proline production, suggesting a compensatory mechanism allowing tumor expansion. Indeed, PYCR1 is induced by shortage of proline precursors, and its suppression attenuated kidney cancer proliferation when proline was limiting. High PYCR1 is also observed in invasive breast carcinoma. Thus, diricore has the potential to reveal unknown amino acid deficiencies, vulnerabilities that can be used to target key metabolic pathways for cancer treatment.

参考論文

Rooijers K. et al. Ribosome profiling reveals features of normal and disease-associated mitochondrial translation. *Nat Commun*, 4, 2886 (2013)