

代謝可塑性は、LDHA 抑制に対して先天のおよび後天的な抵抗を支える

長田 麻由佳

ATP 産生に関わる代謝は、腫瘍組織では通常組織と比較して解糖系に強く依存することが知られている。腫瘍組織の解糖系を抑制することは治療的に有用な場合があると考えられる。乳酸脱水素酵素 (LDHA) は解糖系の終末で乳酸とピルビン酸の相互変換を触媒する。LDHA はがん遺伝子の発がん性変化の結果多くのがんで過剰発現し、発現量が高いほど予後不良を示す。複数の腫瘍モデルで LDHA の発現抑制が腫瘍を縮小させることがマウスモデルを用いて示された。しかし、LDHA の役割を調査するために生体内で用いられる特異的 LDHA 阻害剤はない。さらに、LDHA 抑制に対する感受性または抵抗性を示す細胞の代謝的特徴は十分に明らかにされておらず、後天的な抵抗性についての研究もなかった。今回、*in vivo* と *in vitro* で LDHA の働きを阻害する新しく強力な LDH 阻害剤の GNE-140 に対して感受性および抵抗性を示す細胞系の代謝的特徴について述べられた論文を紹介する。

紹介論文

Metabolic plasticity underpins innate and acquired resistance to LDHA inhibition.

Aaron Boudreau et al. (Genentech, USA)

Nature chemical biology, 12, 779-786 (2016)**要旨**

Metabolic reprogramming in tumors represents a potential therapeutic target. Herein we used shRNA depletion and a novel lactate dehydrogenase (LDHA) inhibitor, GNE-140, to probe the role of LDHA in tumor growth *in vitro* and *in vivo*. In MIA PaCa-2 human pancreatic cells, LDHA inhibition rapidly affected global metabolism, although cell death only occurred after 2 d of continuous LDHA inhibition. Pancreatic cell lines that utilize oxidative phosphorylation (OXPHOS) rather than glycolysis were inherently resistant to GNE-140, but could be resensitized to GNE-140 with the OXPHOS inhibitor phenformin. Acquired resistance to GNE-140 was driven by activation of the AMPK–mTOR–S6K signaling pathway, which led to increased OXPHOS, and inhibitors targeting this pathway could prevent resistance. Thus, combining an LDHA inhibitor with compounds targeting the mitochondrial or AMPK–S6K signaling axis may not only broaden the clinical utility of LDHA inhibitors beyond glycolytically dependent tumors but also reduce the emergence of resistance to LDHA inhibition.