

Keap1 欠損 Kras 変異型肺がん細胞はグルタミンに依存した細胞増殖を呈する

永澤生久子

KEAP1-NRF2 経路は酸化ストレスに対する細胞防御機構の一つであり、その中で負の制御因子である KEAP1 を欠損しているがん細胞では酸化ストレスに対して強い抵抗性を示すことが報告されている。肺がんでは、KRAS 活性化変異とともに KEAP1 欠損変異が高頻度に検出されるが、KEAP1 欠損に基づいた分子標的治療法は未だ確立されていない。本論文において筆者らは、KEAP1 欠損 KRAS 変異型肺がんマウスから樹立した細胞株の解析より、KEAP1 欠損がん細胞ではグルタミン依存性が亢進し、グルタミナーゼ阻害剤が良好な抗腫瘍効果を示すことを見出した。これまでも KEAP1 のがん代謝機構への関与は議論されてきたが、本論文ではその現象をマウスモデルから見出し、最終的に患者由来がん細胞を用いた腫瘍における治療実験まで示している点でインパクトがある。がん代謝を標的とした治療法は十分な治療効果が得られない、または非常に強い毒性を示すケースが多く見られるが、がん細胞がもつ特定のジェネティックバックグラウンドと組み合わせることで、相乗的な効果を引き出すことに成功している本論文のアプローチは良い手本になると考える。

紹介論文

***Keap1* loss promotes *Kras*-driven lung cancer and results in dependence on glutaminolysis**Rodrigo Romero, *et al.*, Tyler Jacks & Thales Papagiannakopoulos*Nature Medicine* 23, 1362–1368 (2017)**Abstract**

Treating *KRAS*-mutant lung adenocarcinoma (LUAD) remains a major challenge in cancer treatment given the difficulties associated with directly inhibiting the *KRAS* oncoprotein. One approach to addressing this challenge is to define mutations that frequently co-occur with those in *KRAS*, which themselves may lead to therapeutic vulnerabilities in tumors. Approximately 20% of *KRAS*-mutant LUAD tumors carry loss-of-function mutations in the *KEAP1* gene, a negative regulator of NRF2, which is the master transcriptional regulator of the endogenous antioxidant response. The high frequency of mutations in *KEAP1* suggests an important role for the oxidative stress response in lung tumorigenesis. Using a CRISPR–Cas9-based approach in a mouse model of *KRAS*-driven LUAD, we examined the effects of *Keap1* loss in lung cancer progression. We show that loss of *Keap1* hyperactivates NRF2 and promotes *KRAS*-driven LUAD in mice. Through a combination of CRISPR–Cas9-based genetic screening and metabolomic analyses, we show that *Keap1*- or *Nrf2*-mutant cancers are dependent on increased glutaminolysis, and this property can be therapeutically exploited through the pharmacological inhibition of glutaminase. Finally, we provide a rationale for stratification of human patients with lung cancer harboring *KRAS/KEAP1*- or *KRAS/NRF2*-mutant lung tumors as likely to respond to glutaminase inhibition.