

悪性腫瘍の新規代謝マーカー—CHTM1 の発見

林田 莉奈

腫瘍は好気条件であっても解糖系を亢進し増殖を繰り返す。この急速な増殖に適応した複雑な代謝機構のリプログラミングは、未だ詳細が解明されていない。また、最近の研究により、栄養飢餓時多くの細胞は好気呼吸や脂肪酸酸化にその代謝をスイッチングしていることも示唆されている。このような腫瘍形成時の環境に伴い適応した代謝機構の理解は、がんを制御するうえで非常に重要であると考えられる。今回筆者らは、がん細胞の代謝に関連する新たなマーカータンパク質 CHTM1 を見出した。この CHTM1 をノックダウンしたがん細胞はグルコース/グルタミン欠乏条件下で増殖が抑制され、逆に CHTM1 を過剰発現させると同条件下での増殖が促進された。さらに、筆者らはこの CHTM1 が PKC, CREB, PGC-1 α のシグナル経路に関与すること明らかにした。また、実際の患者さんから採取したサンプルのほとんどは CHTM1 の発現量が上昇していた。栄養飢餓条件下での代謝機構を主題とする本研究が自身の研究テーマと非常に近しく興味深いと感じたため、今回紹介することとする。

紹介論文

CHTM1, a novel metabolic marker deregulated in human malignancies.

Babbar M. et al., and M. Saeed Sheikh (SUNY Upstate Medical University, USA)

Oncogene, 26 January, 37, 2052-2066 (2018)

要旨

A better understanding of the link between cellular metabolism and tumorigenesis is needed. Here, we report characterization of a novel protein named coiled-coil helix tumor and metabolism 1 (CHTM1). We have found that CHTM1 is associated with cancer and cellular metabolism. CHTM1 localizes to mitochondria and cytosol, and its deficiency in cancer cells results in decreased mitochondrial oxygen consumption and ATP levels as well as oxidative stress indicating mitochondrial dysfunction. CHTM1-deficient cancer cells display poor growth under glucose/glutamine-deprived conditions, whereas cells expressing increased levels of exogenous CHTM1 exhibit enhanced proliferation and survival under similar conditions. CHTM1 deficiency also leads to defects in lipid metabolism resulting in fatty acid accumulation, which explains poor growth of CHTM1-deficient cells under glucose/glutamine deprivation since nutrient deprivation increases dependency on lipids for energy generation. We also demonstrate that CHTM1 mediates its effect via the PKC, CREB, and PGC-1 α signaling axis, and cytosolic accumulation of CHTM1 during nutrient deprivation appears to be important for its effect on cellular signaling events. Furthermore, analyses of tissue specimens from 71 breast and 97 colon cancer patients show CHTM1 expression to be upregulated in the majority of tumor specimens representing these malignancies. Collectively, our findings are highly significant because CHTM1 is a novel metabolic marker that is important for the growth of tumorigenic cells under limiting nutrient supplies and thus, links cellular metabolism and tumorigenesis.