

# 10. オンコメタボライト： フマル酸による癌代謝と 遺伝子制御

慶應義塾大学先端生命科学研究所 教授  
曾我 朋義

## [Summary]

クエン酸回路の代謝産物であるフマル酸、コハク酸、2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)はオンコメタボライトとして知られ、これらの代謝産物は、 $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群を阻害し、低酸素誘導因子であるHIF-1を安定化したり、DNAおよびヒストンの脱メチル化を抑制したりして、癌化に寄与することが知られている。筆者らは、フマル酸が、転写因子NRF2の安定化を介してその標的である酸化ストレス防御遺伝子群の発現を促進させたり、代謝酵素や代謝産物に結合してクエン酸回路や尿素回路を調節したりする新たな機序を見出した。詳細を紹介する。

## Key Words :

フマル酸 □ Nrf2 □ 酸化ストレス □ 腎細胞癌 □  
エピゲノム反応

## はじめに

近年、ゲノム情報の最終産物と考えられていた代謝産物が、エピゲノム反応を司る酵素活性や蛋白質の翻訳後修飾を調節して、遺伝子の転写・翻訳を制御していることが明らかになってきた。すなわち、代謝産物は、遺伝子の転写・翻訳を調節して生命現象を制御している重要な情報分子であることがわかってきたのである。

本稿では、癌研究分野において見出されてきた代謝産物が起点となって遺伝子の転写・翻訳を誘導し、癌化を惹起する例について紹介したい。

長い間、発癌の根本的な原因は遺伝子変異で、あくまでも代謝産物はその結果であると考えられていた。ところが、2-ヒドロキシグルタル酸(2-hydroxy glutarate; 2HG)、フマル酸、コハク酸などの代謝産物が発癌に深く関与していることが詳らかになってきた。

Dangらは、低悪性度グリオーマの75%にみられるイソクエン酸脱水素酵素1(isocitrate dehydrogenase; IDH1)あるいはIDH2の遺伝子変異によって、 $\alpha$ -ケトグルタル酸が2HGに変換されることを見出した<sup>1, 2)</sup>(図①)。2HGは $\alpha$ -ケトグルタル酸と構造が類似するため、 $\alpha$ -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群(プロリル水酸化酵素[PHDs], DNA脱メチル化酵素[TETs], ヒストンリジン脱メチル化酵素[KDMs]など)を競合阻害する<sup>1)</sup>。2HG