

[癌幹細胞の浸潤転移制御における代謝の役割]

今野雅允¹⁾, 浜部敦史²⁾, 土岐祐一郎²⁾, 森 正樹²⁾, 石井秀始³⁾

Masamitsu KONNO

Atsushi HAMABE

教授
Yuichiro DOKI

教授
Masaki MORI

教授
Hideshi ISHII

1) 大阪大学大学院医学系研究科消化器癌先進化学療法開発学

2) 大阪大学大学院医学系研究科消化器外科学

3) 大阪大学大学院医学系研究科癌創薬プロファイリング学

Summary

癌 幹細胞は造腫瘍能、自己複製能、治療抵抗性、浸潤転移能をもつまさに癌の悪性度を産み出す親玉であると考えられている。癌幹細胞の浸潤転移能を制御する因子の一つとしてわれわれは核内ピルビン酸キナーゼ(PKM2)が転写制御を行うことで上皮間葉転換を引き起こすことを明らかにした。PKM2は細胞質内において癌特異的嫌気性代謝(Warburg効果)を産み出す代謝酵素として近年注目を集めているが、この

分子は代謝酵素に留まらず核内移行することで転写調節因子としても機能することが明らかとなっている。われわれはこの核内PKM2がタンパク質複合体を形成することによりE-cadherinの発現制御をし、上皮性の細胞を間葉系の性質へと変化させることで癌幹細胞の浸潤転移を制御していることを明らかにした。本稿においてはPKM2が産み出す癌特異的代謝と核内PKM2による浸潤転移のメカニズムについて概説する。

Key words

> PKM2 > Warburg効果 > EMT > TGIF2

はじめに：癌特異的糖代謝(図1)

癌特異的代謝を産み出す代表的な酵素としてピルビン酸キナーゼ(PK)は古くから知られている。PKは、解糖系における最終段階のホスホエノールピルビン酸からピルビン酸への反応を触媒する酵素である。PK遺伝子はこの解糖系制御酵素としての働きを選択的スプライシングにより制御している。すなわちPKM1アイソフォームおよびPKM2を生じることで解糖系を非常にダイナミックに制御していることが知られている。生体内における正常体細胞のほとんどではPKM1アイソフォームがメインに産生されている。PKM1優位である細胞内では好気呼吸がメインに行われていることが知られている。一方、胎生期の

細胞や癌細胞内ではPKM2アイソフォームが優位となることでTCA経路には代謝が流れずLactateを産生する嫌気的な呼吸を行っている。この癌細胞においてWarburg効果¹⁾²⁾と呼ばれるこの特殊な代謝制御は1931年にドイツの化学者Otto Heinrich Warburgにより発見された。細胞内において消費するエネルギーの産生(ATP産生)の観点からみるとTCA回路を利用し、ミトコンドリアの電子伝達系を用いる好気呼吸を行った方が1分子のグルコースから約16倍のATPを産生することが可能であり細胞の生存にとって有利であると考えられる。ところが癌細胞はこれを選ばずあえて嫌気性代謝を選ぶことで癌細胞の生存、増殖に必須なさまざまな利益を得ている。嫌気性代謝を優位に行うことにより癌細胞の増殖に必要な不可欠な細