

## メタボロミクスによって検証された エリブリン特異的薬剤特性

柏木伸一郎

大阪市立大学大学院医学研究科乳腺・内分泌外科学講座講師

### はじめに

代謝は、生体活動に欠かせないエネルギー産生や生体構成に必要な有機物の合成のみならず、エピゲノム修飾による遺伝子発現を制御し細胞の分化・増殖に寄与する。癌細胞におけるエネルギー産生は、主として解糖系を利用しており、この代謝異常はWarburg効果として古くから知られていたものの、原因や意義については不明であった<sup>1)</sup>。しかしながら、近年のメタボロミクス測定技術の向上により、癌細胞における代謝特性が解明されてきている<sup>2)</sup>。それにより、癌組織における代謝酵素の遺伝子変異や発現異常などが確認され、癌の発生・進展・維持に代謝が深く関わっていることが明らかとなった。さらには、癌特異的な代謝経路や癌の維持に必須な代謝酵素が解明され、創薬標的の新しい領域として注目されている。

一方で、非タキサン系の微小管阻害薬であるエリブリンは、従来のチューブリン阻害薬としての殺細胞作用に加え、上皮間葉移行(epithelial to mesenchymal transition; EMT)抑制作用など腫瘍微小環境を調整する薬剤特性を有する可能性が報告されている<sup>3)-6)</sup>。この腫瘍微小環境調整作用により、エリブリンは国際第Ⅲ相試験でも全生存期間(OS)を延長するような長い治療効果が示されたのではないかと考えられている<sup>7)</sup>。

腫瘍微小環境における代謝競合は、不均一性や可塑性など複雑な代謝機構の理解を要する。それゆえ腫瘍微小環境調整作用を有するエリブリンが、癌組織の代謝競合にどのような影響を及ぼすのかは、興味深いと

ころである。本稿では、メタボロミクスによって検証されたエリブリン特異的薬剤特性について解説する。

### 癌と代謝競合

通常の細胞におけるエネルギー産生は、有酸素下ではグルコース1分子あたりATPが36分子産生される酸化的リン酸化が中心である。一方で嫌気性条件下では、グルコース1分子あたりATPが2分子しか産生されない嫌氣的解糖(乳酸産生)が行われている。しかしながら癌組織では、好氣的条件においても解糖系を亢進させてエネルギー産生が行われており(好氣的解糖)、癌の代謝競合における特徴とされている(Warburg効果)<sup>1)</sup>。

現在では、癌でなくても増殖能の高い細胞では好氣的解糖を亢進させていることや、癌の種類や転移臓器により代謝経路が異なることが明らかとなっている<sup>8)-10)</sup>。すなわち好氣的解糖と酸化的リン酸化は、相補的にバランスを調節しており、このバランスの変化が癌の増殖や転移に関与しているものと考えられている。

癌の種類ごとの好氣的解糖と酸化的リン酸化のバランスにおいて、肺癌、肝臓癌、大腸癌は好氣的解糖、またリンパ腫やメラノーマなどは酸化的リン酸化への依存が高いとされている<sup>8)</sup>。乳癌ではサブタイプごとにバランスが異なり、高悪性度のトリプルネガティブ乳癌では好氣的解糖、低悪性度のホルモン受容体陽性乳癌では酸化的リン酸化にシフトしていることが報告されている<sup>9)</sup>。さらに転移臓器において、予後不良因