

癌における解糖系代謝の制御機構を発見

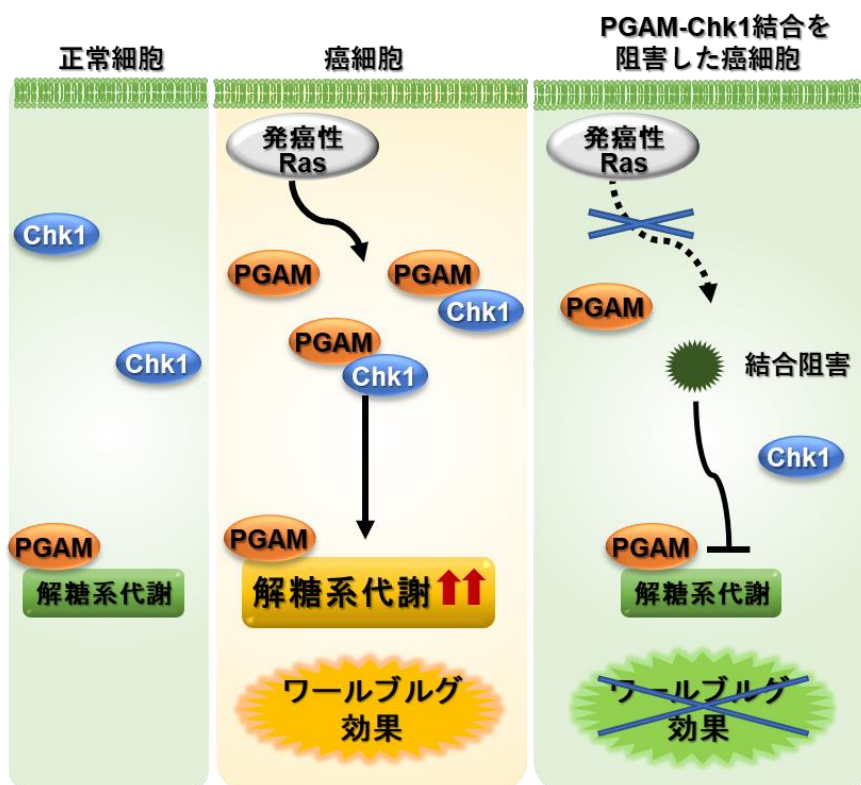
—新規抗癌剤治療への応用の可能性—

概要

近年の抗癌剤は、癌の特性に注目して開発された「分子標的薬」が主流です。癌細胞では解糖系代謝が亢進し（ワールブルグ効果と呼ぶ）、解糖系代謝を標的とした抗癌剤治療の可能性は古くから指摘されてきました。しかし、解糖系代謝は通常細胞でも重要なエネルギー供給の代謝経路であり、単なる解糖系代謝阻害剤は副作用が大きくなり実用化できていませんでした。

京都大学大学院医学研究科・医学部附属病院 近藤祥司 准教授、三河拓己 同研究員らの研究グループは、今回、発癌における解糖系代謝亢進において、解糖系酵素ホスホグリセリン酸ムターゼ（PGAM）と結合する蛋白が重要であることを解明しました。癌細胞では、PGAM とシグナル伝達因子である Chk1 キナーゼがよく結合し、協調的に解糖系代謝を制御していました。逆に PGAM と Chk1 の結合を阻害すると癌の増殖や解糖系代謝が低下しました。興味深いことに、PGAM と Chk1 の結合による解糖系代謝亢進には、PGAM の酵素活性は関与しませんでした。以上より、癌特有のワールブルグ効果の分子機構を解明し、副作用の少ない解糖系代謝調整薬の開発の道を開きました。今回見出された「PGAM の非酵素活性」により、通常細胞の解糖系には影響の少ない形で、癌でのワールブルグ効果阻害剤の開発が期待できます。

本成果は、2020年6月24日に米国の国際学術誌「iScience」にプレプリント版がオンライン掲載されました。



1. 背景

近年の抗癌剤は、分子標的薬と呼ばれる癌の特性に注目して開発された薬剤が主流となりつつあります。癌細胞では、解糖系代謝が亢進しているという特徴があり、ワールブルグ効果（1930年）の名で良く知られています。臨床検査でも、この解糖系代謝亢進を指標として患者体内の癌を見つける FDG-PET が普及しています。そのため、解糖系代謝を標的とした抗癌剤治療の可能性は、古くから指摘されてきました。しかしながら、解糖系代謝は通常細胞においても重要なエネルギー供給の代謝経路であるために、単なる解糖系阻害剤は副作用が大きく実用化できていません。

本研究グループでは、10個の解糖系酵素の中の一つであるホスホグリセリン酸ムターゼ（PGAM）の多面的な生物学的効果に注目し、研究を続けてきました。そして、PGAM を標的とした治療法開発のため、癌におけるワールブルグ効果と PGAM の関連を検証するプロジェクトを実施しました。

2. 研究手法・成果

まず、PGAM モデルマウスの解析より、発癌における解糖系代謝亢進において PGAM が重要であることが判明しました。また、PGAM と結合する新規蛋白質として Chk1 キナーゼを見出しました。従来、Chk1 は細胞増殖のブレーキとして働くシグナル伝達因子として知られていました。本研究では、PGAM と Chk1 の結合は、通常細胞ではなく癌細胞で、よく観察できることを見出しました。PGAM と Chk1 が結合する条件では解糖系代謝が亢進し、逆にその結合を阻害すると癌の増殖や解糖系代謝が低下しました。興味深いことに、PGAM と Chk1 の結合による解糖系代謝亢進には、PGAM の酵素活性は関与していませんでした。以上の結果より、本研究は、癌特有のワールブルグ効果の分子機構を解明し、副作用の少ない解糖系代謝調整薬の開発の道を開きました。

3. 波及効果、今後の予定

本研究の最大の成果は、「癌細胞において、PGAM の非酵素活性として、PGAM と Chk1 の結合による解糖系代謝亢進」を見出した点です。従来、抗癌剤としての解糖系阻害剤の開発は、酵素活性阻害剤がその主流であったため、甚大な副作用により実用化できていませんでした。今回の本研究グループの見出した「PGAM の非酵素活性」により、通常細胞の解糖系には影響の少ない形で、癌でのワールブルグ効果の阻害剤の開発が期待できます。今後の課題は、そのような可能性を踏まえた臨床応用の実現です。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、文部科学省科研費をもとに行われました。本研究は、島田緑博士（山口大学共同獣医学部）、田久保圭誉博士（国立研究開発法人国立国際医療研究センター）、神田浩明博士（埼玉県立がんセンター）との共同研究として行われました。

<研究者のコメント>

我々は培養細胞や PGAM モデルマウスなど、様々な材料を駆使して、20年近く、PGAM 研究を続けてきました。今回の成果は、20年間我々が願ってきた社会還元の一つの到達点です。今後臨床応用が実現できるよう、さらに頑張りたいと思います。

<論文タイトルと著者>

タイトル：（日本語訳も）Phosphoglycerate mutase cooperates with Chk1 kinase to regulate glycolysis
PGAM と Chk1 キナーゼは協調的に解糖系を制御する

著 者 : Takumi Mikawa, Eri Shibata, Midori Shimada, Ken Ito, Tomiko Ito, Hiroaki Kanda, Keiyo Takubo,
Matilde E Lleonart, Nobuya Inagaki, Masayuki Yokode, and Hiroshi Kondoh

掲 載 誌 : iScience DOI : <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101306>