

## AMP-kinase グルコース依存的な Cell Cycle Checkpoint 機構

町田清隆

細胞内アデノシンヌクレオチドの90%以上はATPであるが、急激な運動、飢餓、低酸素などのストレスは、細胞内ADP量を増加させる。すると細胞は、Adenylate キナーゼの働きにより、2分子のADPからATPとAMPを合成してストレスに対処する。細胞内AMP量が増加すると、serine/threonine kinaseであるAMP activated protein kinase (AMPK)が活性化される。AMPKは、acetyl-CoA carboxylase(脂肪酸合成)やHMG-CoA reductase(コレステロール合成)をリン酸化し不活性化することでエネルギー消費を抑制する。今回、筆者らは、活性化されたAMPKがp53のリン酸化を介して細胞周期を停止させることを報告した。また、AMPKは細胞増殖のみならず、細胞老化にも関わるらしい。AMPKを活性化する化合物が、癌細胞の増殖を抑制するという報告もあり<sup>1</sup>、細胞増殖の制御においてAMPKは重要な役割を担っているのかもしれない。

### 紹介論文

AMP-Activated Protein Kinase Induces a p53-Dependent Metabolic Checkpoint.

Jones, R.G., et al. (Abramson Family Cancer Research Institute, Department of Cancer Biology, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania) *Mol. Cell* **18**, 283-293, April 29 (2005)

### 要旨

我々は、細胞内グルコース量をモニターする細胞周期 check point が哺乳類細胞に存在していることを示す。グルコース量低下による細胞周期停止は、G1/S 期 boundary で起きており、AMP-activated protein kinase (AMPK)によって制御される。この細胞周期停止は、アミノ酸が十分に存在している条件や、mTOR が活性化している時でも起こる。AMPKは、p53のserine15をリン酸化することで細胞周期を停止させる。AMPKによるp53の活性化は、細胞の代謝活動を抑制してグルコース飢餓時における細胞の生存率を上昇させた。一方で、AMPKの持続的な活性化は、p53依存的な”細胞の老化”を促進することがわかった。AMPKは、細胞増殖と細胞内エネルギー状態をコーディネートする細胞内レギュレーターであることが示された。

### 参考論文

1. Mimicry of a cellular low energy status blocks tumor cell anabolism and suppresses the malignant phenotype. Swinnen, J.V. et al. *Cancer Res.* **65**, 2441-2448 (2005).
2. Cell Cycle Regulation via p53 phosphorylation by a 5'-AMP activated protein kinase activator, 5-Aminoimidazole-4-carboxamide-1-β-D-ribofuranoside, in human hepatocellular carcinoma cell line. Imamura, K. et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **287**, 562-567 (2001).