

癌細胞は蓄積された脂肪を利用して急速な増殖と転移を促す

川谷 誠

正常細胞と癌細胞を区別する特徴の一つに細胞内代謝の制御破綻が挙げられる。例えば、解糖系代謝亢進は多くの癌細胞で観察される特性（ワールブルグ効果）である。脂質代謝も例外でなく、以前から癌悪性化との関連性が指摘されていた。しかし、脂質生成の亢進によって生じた遊離脂肪酸は速やかにアシルグリセロール（中性脂肪）として蓄えられてしまうことから、癌悪性化を担うシグナル伝達機構をこれまで説明できなかった。今回 Cravatt の研究グループは、以前彼らが開発した Activity-Based Protein Profiling (ABPP) 法を用いて、蓄積した脂肪を分解する酵素の一つである Monoacylglycerol lipase (MAGL) が高侵襲性の癌細胞で高発現していることを見出し、癌細胞の増殖や転移における役割を解明した。大規模疫学調査によって肥満は癌のリスクを上昇させることが明らかになっているが、本論文は肥満と腫瘍形成の関係という観点からも興味深い研究である。

紹介論文

Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis

Nomura, D. K., et al., and Cravatt, B. F. (The Scripps Research Institute, USA)

Cell, **140**, 49-61 (2010)

要旨

腫瘍細胞は、その悪性度に相関して脂質生成系を含む様々な代謝経路の進行性変化を示す。しかし、蓄積された脂肪がどのように遊離、変換されて癌悪性化を促すのかはわかっていない。今回我々は、Monoacylglycerol lipase (MAGL) が高侵襲性の癌細胞株や臨床腫瘍において過剰発現していることを見出した。MAGL は、癌細胞の遊走、浸潤、生存を促す脂肪酸シグナル伝達ネットワークを調節していた。低侵襲性の癌細胞に MAGL を過剰発現させると、このネットワークを刺激して癌細胞の侵襲性が高まった。MAGL の働きを薬剤で阻害すると、癌細胞の転移及び腫瘍増殖が抑えられた。興味深いことに、MAGL の発現を阻害した癌細胞を移植したマウスでも、高脂肪食を与えると腫瘍増殖が増した。このことは、MAGL 活性をもたない癌においても外因性脂肪酸が癌悪性化に寄与していることを示す。以上の結果は、癌細胞が脂肪分解酵素を過剰発現させることで、脂質が癌化シグナルへと変換されることを示す。

参考論文

Nomura, D. K. et al. Activity-based protein profiling for biochemical pathway discovery in cancer. *Nat. Rev. Cancer*, **10**, 630-638 (2010)