

ピルビン酸キナーゼ M2 活性化剤による四量体形成促進と腫瘍形成抑制

井上 堯

ピルビン酸キナーゼ(PK)は、細胞増殖のコントロールに重要な解糖系の1ステップを調節している。具体的には、ホスホエノールピルビン酸(PEP)とADPからピルビン酸とATPを生産する解糖系の最後のステップを触媒する。哺乳動物には4つのPKアイソフォームが存在し、PKM1は正常な細胞に発現し、PKM2は主になん細胞で発現している。今日では、PKM2の低活性が腫瘍の成長に関わっていることが示されている。本研究ではPKM2活性化剤が腫瘍の成長を抑えることを明らかにした。PKM2活性化剤は新しいがん治療法に応用できると考えられるため、本論文を紹介する。

紹介論文

Pyruvate kinase M2 activators promote tetramer formation and suppress tumorigenesis

Anastasiou, D. et al. (Department of Medicine, Division of Signal Transduction, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA)

Nat Chem Biol, 8, 839-847 (2012)

要旨

がん細胞は増殖や生合成を促進させる代謝プログラムが活発化している。ピルビン酸キナーゼ M2(PKM2)は、がん細胞におけるグルコース代謝を変化させる制御特性を有する。PKM2とチロシンリン酸化タンパクの相互作用は、PKM2の酵素活性を抑制し、細胞増殖を支える解糖系代謝物を増大させる。これは、高いピルビン酸キナーゼ活性が腫瘍増殖を抑制する可能性を示唆している。我々は、ピルビン酸キナーゼアイソフォームであるPKM1の恒常的な活性やPKM2活性化剤は腫瘍の成長を抑えることを示す。PKM2-活性化剤複合体の構造解析では、活性化剤が内在性の活性因子であるフルクトース-1,6-ビスリン酸(FBP)とは異なる部位に結合することを明らかにする。FBPと異なり、活性化剤のPKM2への結合はチロシンリン酸化タンパクによる抑制に抵抗を示す恒常的酵素活性状態を促進する。これらの結果は、PKM2活性化剤が同化代謝を妨げることができる可能性があることを示す。

参考論文

Pyruvate kinase M2: Multiple faces for conferring benefits on cancer cells

Tamada, M. et al.

Clin Cancer Res, 18, 5554-5561, 2012