

AMPK と Warburg Effect

室井 誠

ワールブルグ効果 (Warburg Effect) は好氣的解糖と呼ばれ、がん細胞では有酸素状態でも解糖系から優先的に ATP が生成される現象で、これによってがん細胞の活発な増殖が支えられていると考えられている。がん細胞の代謝を制御する因子として AMP 活性化プロテインキナーゼ (AMP-activated kinase : AMPK) が注目をされてきた。2型糖尿病 (インシュリン抵抗性) 薬の治療薬として広く用いられているメトフォルミンが AMPK 活性化剤であり、がんの抑制効果があることもよく知られている。がん代謝研究を行う上で、AMPK 活性化とワールブルグ効果を理解することも重要であると考え関連論文を紹介する。

紹介論文

AMPK Is a Negative Regulator of the Warburg Effect and Suppresses Tumor Growth In Vivo.

Faubert, B. et al & Jones, R. G. (McGill University, Canada)

Cell Metabolism 17, 113–124 (2013)

要旨

AMPK は細胞のエネルギーの恒常性を保つための代謝制御センサーである。AMPK のがん抑制効果と明らかな関連性があるにもかかわらず、AMPK の腫瘍化やがん代謝における AMPK の役割は不明である。この論文では AMPK が好氣的解糖 (ワールブルグ効果) を負に制御すること、そして、in vivo でがんの増殖を抑制することを示す。AMPK の $\alpha 1$ 触媒サブユニットを遺伝的に欠損させることによって、Myc 誘導性のリンパ腫形成が加速された。形質転換した細胞、しない細胞ともに AMPK $\alpha 1$ を失活させることによって、好氣的解糖、グルコースの炭素の脂質への分配、バイオマスの蓄積が加速する。この代謝への作用は正常酸素圧の HIF-1 α の活性化が必要である。AMPK α シグナルの減弱による好氣的解糖へのシフトや、生合成や増殖におけるアドバンテージは HIF-1 α をサイレンシングすることによって打ち消される。これらをまとめると、AMPK 活性化ががん形成に抵抗し、逆にその活性が失われると、細胞増殖を支える細胞の代謝経路を制御することによって部分的にがんの進行を助長することが示唆される。

参考論文

AMPK: opposing the metabolic changes in both tumour cells and inflammatory cells?

Dandapani, M. & Hardie, G.D.

Biochem. Soc. Trans (2013) 41, 687-693