

アミノオキシ酢酸は乳がんにおけるグルタミン代謝を標的とする

長田 麻由佳

がんの代謝は、単に細胞増殖の間接的な応答ではなく、がん遺伝子産物による代謝リプログラミングによって生じることが近年明らかになってきた。そのため、がん特異的な代謝経路を標的とした薬剤開発が注目されている。がんが示す特異的な代謝機構のひとつにグルタミン代謝が挙げられる。がんの代謝制御に重要な役割を果たしていることが明らかになってきた分子群のうち、グルタミン代謝の制御にはがん遺伝子である *c-Myc* が関与することが知られている。今回、乳がん細胞において *c-Myc* の発現量とグルタミン代謝阻害剤に対する感受性との関連性と、グルタミン代謝阻害剤が引き起こす細胞死の作用機序について述べられた論文を紹介する。

紹介論文

Targeting glutamine metabolism in breast cancer with aminooxyacetate.

Preethi Korangath et al. (Johns Hopkins University and University of Pennsylvania)

Clin. Cancer Res., 2015, in press

要旨

グルタミン依存性の *c-Myc* 過剰発現乳がんでは、グルタミン代謝を阻害するアミノ基転移酵素阻害剤アミノオキシ酢酸 (AOA) が有効である。しかしながら、結果として生じる細胞死のメカニズムは未解明のままである。今回我々は、多くの乳がん細胞で *c-Myc* の発現量と AOA の感受性との間に直接的な相関関係があることを明らかにした。メタボローム解析や細胞周期解析により、AOA は細胞内のアスパラギン酸とアラニンの量を著しく低下させ、その結果小胞体ストレスの活性化が起こり、S 期停止やアポトーシスへ導くことが示唆された。また、AOA は *in vivo* において *c-Myc* 過剰発現乳がんの腫瘍増殖を阻害した。

このように、AOA は主にストレス応答経路を介して抗がん作用を発揮する。AOA の有効性に関する前臨床データは、今後の臨床応用、特に *c-Myc* 過剰発現乳がんに対する薬剤開発に強い理論的根拠を与えた。

参考文献

1. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation.
Vander Heiden MG et al., Science, 324, 1029-1033 (2009)
2. Rethinking the Warburg effect with Myc micromanaging glutamine metabolism.
Dang CV. Cancer Res, 70, 859-862 (2010)