

循環血中の乳酸は TCA 回路の主要な炭素源（エネルギー源）になる

林田 莉奈

哺乳類の組織は循環血中の栄養素をエネルギー源にしており、栄養素の 1 つであるグルコースは、一般的に、解糖と TCA サイクルの協調作用を介し CO₂ まで異化されると考えられている。しかし、グルコースは解糖により嫌氣的に異化され乳酸になることがあり、循環血中の乳酸が栄養源として寄与しているのかは未だ解明されていない。今回筆者らは、マウスで循環血中の代謝産物の流量を系統的に調べた。その結果、乳酸の血中代謝回転量は全代謝産物中で最も多く、マウスの全ての組織において TCA 回路の代謝中間体に乳酸由来のものが含まれていることを見出した。定量的解析により、グルコースの TCA 回路代謝への寄与は主に間接的であり、血中の乳酸を経由していることが強く示唆された。また、解糖系の亢進が広く知られているがん細胞においても循環血中のグルコースを超えた乳酸の TCA 回路中間体への寄与がみられた。従って、解糖と TCA 回路は乳酸のレベルで脱共役しており、ほとんどの組織及び腫瘍では循環血中の主要な TCA 基質は乳酸であることが明らかとなった。

紹介論文

Glucose feeds the TCA cycle via circulating lactate.

Hui S. et al., and Rabinowitz J. D. (Princeton University, USA)

Nature, 2 November, 551, 115-118 (2017)

要旨

Mammalian tissues are fuelled by circulating nutrients, including glucose, amino acids, and various intermediary metabolites. Under aerobic conditions, glucose is generally assumed to be burned fully by tissues via the TCA cycle to carbon dioxide. Alternatively, glucose can be catabolized anaerobically via glycolysis to lactate, which is itself also a potential nutrient for tissues and tumours. The quantitative relevance of circulating lactate or other metabolic intermediates as fuels remains unclear. Here we systematically examine the fluxes of circulating metabolites in mice, and find that lactate can be a primary source of carbon for the TCA cycle and thus of energy. Intravenous infusions of ¹³C-labelled nutrients reveal that, on a molar basis, the circulatory turnover flux of lactate is the highest of all metabolites and exceeds that of glucose by 1.1-fold in fed mice and 2.5-fold in fasting mice; lactate is made primarily from glucose but also from other sources. In both fed and fasted mice, ¹³C-lactate extensively labels TCA cycle intermediates in all tissues. Quantitative analysis reveals that during the fasted state, the contribution of glucose to tissue TCA metabolism is primarily indirect (via circulating lactate) in all tissues except the brain. In genetically engineered lung and pancreatic cancer tumours in fasted mice, the contribution of circulating lactate to TCA cycle intermediates exceeds that of glucose, with glutamine making a larger contribution than lactate in pancreatic cancer. Thus, glycolysis and the TCA cycle are uncoupled at the level of lactate, which is a primary circulating TCA substrate in most tissues and tumours.