

細胞外グルタミン量の減少により、アスパラギンが必須アミノ酸になる

佐竹 華子

ほとんどの培養哺乳動物細胞は、TCA サイクル炭素や遊離アンモニウムを用いた生合成経路を有するにも関わらず、外因性グルタミン非存在下では生存・増殖することができない。過去 10 年の研究により、グルタミンは他のアミノ酸と比較して増殖細胞で優位に消費されることがわかった。また、最近の研究により、グルタミンに構造が最も類似したアスパラギンがグルタミン欠乏によるアポトーシスをキャンセルできることが示された。しかしその仕組みについては不明であったため、筆者らは外因性アスパラギンがグルタミン枯渇時にどのように細胞生存を維持しているのかを明らかにする目的で研究を行った。その結果、アスパラギンが他のアミノ酸または生合成中間体を生成するために異化されず、タンパク質合成を維持することを示した。また、アスパラギナーゼの導入は、グルタミン枯渇細胞の増殖および生存を抑制し、腫瘍異種移植細胞の成長を妨げた。がん細胞の主要な栄養源であるグルタミンが欠乏した際、細胞内でどのような変化が起きているかを詳細に調べた興味深い論文だったので、今回紹介する。

紹介論文

As Extracellular Glutamine Levels Decline, Asparagine Becomes an Essential Amino Acid

Natalya N.Pavlova¹, ShengHui^{2,3}, Jonathan M.Ghergurovich^{2,4}, JingFan^{2,3,8}, Andrew M.Intlekofer^{5,6}, Richard M.White¹, Joshua D.Rabinowitz^{2,3}, Craig B.Thompson^{1,9}, Ji Zhang^{1,7}
Cell Metabolism. (2018) **27**, 428-438

Abstract

When mammalian cells are deprived of glutamine, exogenous asparagine rescues cell survival and growth. Here we report that this rescue results from use of asparagine in protein synthesis. All mammalian cell lines tested lacked cytosolic asparaginase activity and could not utilize asparagine to produce other amino acids or biosynthetic intermediates. Instead, most glutamine-deprived cell lines are capable of sufficient glutamine synthesis to maintain essential amino acid uptake and production of glutamine-dependent biosynthetic precursors, with the exception of asparagine. While experimental introduction of cytosolic asparaginase could enhance the synthesis of glutamine and increase tricarboxylic acid cycle anaplerosis and the synthesis of nucleotide precursors, cytosolic asparaginase suppressed the growth and survival of cells in glutamine-depleted medium in vitro and severely compromised the in vivo growth of tumor xenografts. These results suggest that the lack of asparaginase activity represents an evolutionary adaptation to allow mammalian cells to survive pathophysiological variations in extracellular glutamine.