

ワールブルグを超えて

曾我朋義

5年前に江角浩安先生（現在 東京理科大学生命医科学研究所 所長）と実験医学増刊号「がんと代謝」（2012年9月発行）を編集させていただいた。現在も、がんの代謝は、たいへん注目されており、Nature Reviews Cancer誌が、2016年の10月号と11月号で2カ月にわたってすべての誌面を割いて tumor metabolism を特集した。そのようななか、前回の増刊号からの当分野の進展をアップデートした続編を望む声に応えるべく、「がん代謝」と題して、再び第一線の研究者の方々にがん代謝研究の最新の知見をご執筆いただくことを企画した。最初に、がん代謝研究の歴史と現在注目を集めている研究について概説する。

1. がん代謝研究の歴史

哺乳動物の細胞は好気性条件下では、酸化的リン酸化によってエネルギー分子であるATPを産生する。しかし1924年にOtto Warburgが、がん組織は酸素が十分に存在しても、解糖系を使ってATPを産生していること（ワールブルグ効果）を発見した¹⁾。これが発端となり、がん代謝の研究がさかんに行われた。しかし、当時の研究からは、代謝と発がんの関係を十分に説明できる成果は得られず、その後の数十年間は、がん代謝の研究は細々と続けられているに過ぎなかった。

21世紀に入りハイスループットなDNAシーケンサーの登場によって、がんに関与する遺伝子の変異は、多様で複雑であるが²⁾、代謝の変化は、解糖系の亢進など一定であることが判明した。この事実により、がんの代謝研究が再び注目されるようになり、その結果、がん細胞は解糖系を利用して、核酸、タンパク質、脂質などの前駆体も産生していることが判明した³⁾。現在、がん代謝研究者の興味は、エネルギー産生、生体分子の前駆体の産生、レドックスバランスなどの恒常性の維持⁴⁾のみならず、オンコメタボライト、免疫、がん幹細胞、腸内細菌など多岐にわたった分野に広がりを見せている。

このように、好氣的解糖に研究者の興味が集中していた時代は終わり、オミクス技術の発展によりアミノ酸や脂質なども含めた、より複雑なネットワークの解明へと研究が進展している。また、がんの代謝リプログラミングは原因なのか結果なのか？責任分子を追究することでその答えに迫ろうという取り組みもなされている。まさに「ワールブルグを超えた」研究の展開は新たな挑戦者を待っている。ここからは、紙幅の許す限りトピックスを紹介したい。

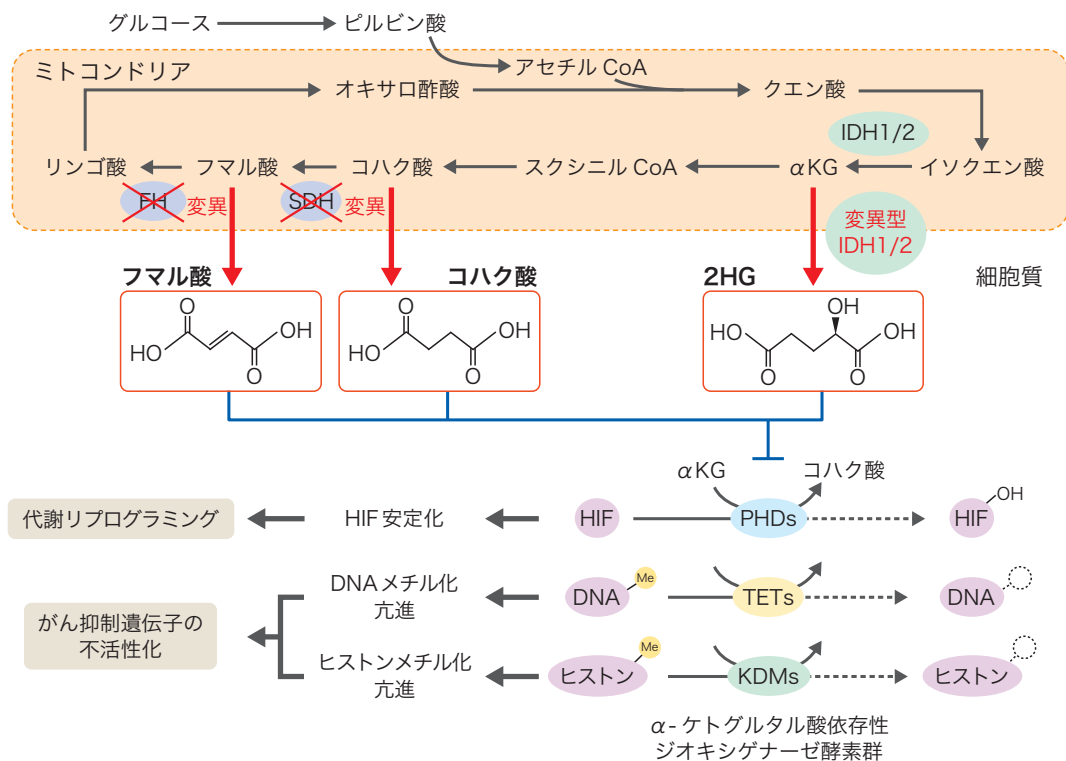


図1 オンコメタボライトによる発現の機序

FH, SDH, IDH1/IDH2, の変異によってそれぞれ産生されるフマル酸, コハク酸, 2HGはオンコメタボライトとよばれる。これらの代謝産物の構造は, α -ケトグルタル酸 (α KG) と類似しているため, α KGを基質とする α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群の活性を競合的に阻害する。 α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群には, 低酸素誘導因子HIF-1 α を水酸化するプロリル水酸化酵素群 (PHDs), DNA脱メチル化酵素群 (TETs), ヒストンリジン脱メチル化酵素群 (KDMs) などが存在する。これらの酵素群の活性が阻害されると, HIF-1 α が安定化, DNAおよびヒストンのメチル化が促進し, がん化が促進される。図は文献7のFigure 1をもとに作成。

2. オンコメタボライトの発見

グリオーマや成人急性骨髄性白血病で, イソクエン酸脱水素酵素 IDH1/IDH2 の変異が高頻度に見つかり, この変異によって2-ヒドロキシグルタル酸 (2HG, 第4章-1 参照) が新たに産生されることが判明した⁵⁾。2HGの構造は, α -ケトグルタル酸 (α KG) と類似しているため, α KGを基質とする α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群の活性を競合的に阻害することが判明した⁶⁾ (図1)。 α -ケトグルタル酸依存性ジオキシゲナーゼ酵素群には, 低酸素誘導因子HIF-1 α を水酸化するプロリル水酸化酵素群 (PHDs), DNA脱メチル化酵素群 (TETs), ヒストンリジン脱メチル化酵素群 (KDMs)

などが存在する⁷⁾。したがって、2HGの増加は、HIF-1 α の水酸化に伴うユビキチン分解を回避してHIF-1 α を安定化し、血管新生、細胞増殖、アポトーシス、糖代謝に関与する遺伝子を発現し、がん化に寄与する。また、TETsやKDMsの活性を抑制してDNAおよびヒストンのメチル化を促進し、クロマチン構造を変え、その領域にある遺伝子発現を制御することによってがん化を惹起する⁷⁾。

さらに、クエン酸回路のフマル酸ヒドラターゼ (FH)^{8) 9)} やコハク酸脱水素酵素 (SDH)^{10) 11)} の変異によって生じるフマル酸 (第4章-2参照) やコハク酸も2HGと同じ機序で多彩ながんを発症することが知られている。

このように発がんにかかわる代謝物はオンコメタボライトとよばれるようになり、2HGなどのオンコメタボライトの発見によって、がんの代謝を標的とした創薬開発に弾みがつき、グリオーマや急性骨髄性白血病の治療用の変異型IDH阻害剤などが次々に開発されている。

3. 免疫とがん代謝

抗PD-1/PD-L1抗体などの免疫チェックポイント阻害薬がメラノーマに対して、予想以上の治療効果を示すことが報告されて以来、腫瘍免疫学は、現在、がん研究で最もホットな研究分野となった。

最近、免疫とがんの代謝についてもたいへん興味深い論文が報告された。Brandらは、解糖系の亢進による乳酸の蓄積が、免疫を回避することを見出した¹²⁾。解糖系の乳酸脱水素酵素LDHAの発現が高いマウスのメラノーマでは乳酸の増加、T細胞とNK細胞の減少が観察され、増殖速度が増大した (図2)。反対に、LDHAの発現が低いマウスのメラノーマでは乳酸の減少、T細胞とNK細胞の増加が確認され、増殖は抑制された。しかし、LDHAの発現が低いモデルでB細胞、T細胞、NK細胞を欠失すると増殖速度が増加した。このことは、メラノーマへの免疫細胞の侵入が、がんの増殖を抑制することを示す。Brandらは、乳酸の蓄積が活性化T細胞核内因子 (nuclear factor of activated T cells) の発現を低下させることも示した。

これらの実験結果は、LDHAによって産生された乳酸は免疫細胞の侵入を防いでメラノーマの免疫抵抗性を高め、増殖を促進していることを示唆する。もしかすると、メラノーマが解糖系を亢進するのは、ATPや生体分子の前駆体物質を産生するのみならず、乳酸を大量に産生して免疫細胞の攻撃を回避することが目的なのかもしれない。実際にメラノーマの臨床検体や他のがん種でもこの現象が起きているのか、今後の報告が待たれる。

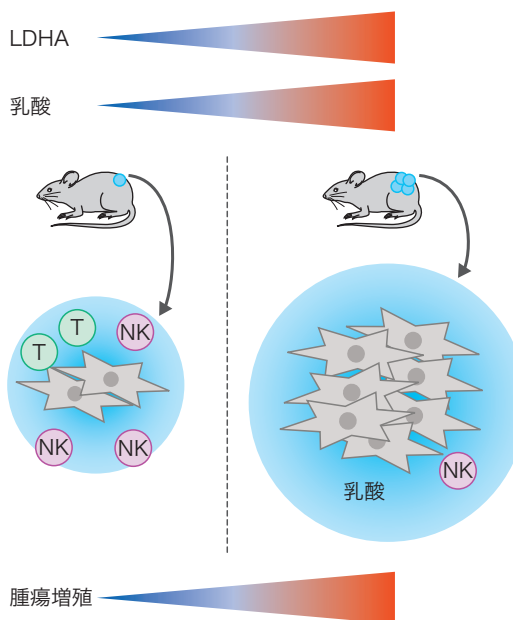


図2 メラノーマでは乳酸が免疫細胞の侵入を阻害する

LDHAの発現が高いマウスのメラノーマでは、乳酸の増加、T細胞とNK細胞の減少が観察され、増殖速度が増大する。反対に、LDHAの発現が低いモデルでは、乳酸の減少、T細胞とNK細胞の増加が確認され、増殖は抑制される。LDHAによって産生された乳酸が、免疫細胞の侵入を防いでメラノーマの免疫抵抗性を高め、増殖を促進していることを示唆する。図は文献12のGraphical Abstractをもとに作成。

4. がん幹細胞の代謝

がん幹細胞の代謝についても興味深い報告があった。Sanchoらは、未分化な膵臓がん幹細胞では酸化的リン酸化反応によってATPを産生するが、分化した膵臓がん幹細胞では、解糖系を用いてATPを生産していることを見出した¹³⁾(図3)。この代謝の可塑性は、膵臓がん幹細胞に薬剤や放射線に対する抵抗性、多様性をもたらしめていると考えられる。実際に、ミトコンドリア呼吸鎖複合体Iの阻害剤であるメトホルミンは、酸化的リン酸化反応を利用する未分化な膵臓がん幹細胞を死滅させた。しかし、メトホルミンに対して、分化した膵臓がん幹細胞は抵抗性を示した。さらに、Sanchoらは、この未分化および分化型膵臓がん幹細胞の代謝は、がん原遺伝子産物であるMYCと転写活性化因子であるPGC-1 α のバランスによって制御されていることも見出している。

5. がん代謝制御因子—MYCを例に

近年、がんの代謝の制御因子としてMYCが注目されており¹⁴⁾、MYCは全遺伝子の15%のプロモーター領域に結合して、遺伝子発現を大規模に調節することが報告された¹⁵⁾。

これを裏付けるように、筆者らは、大腸がん患者から採取されたがん組織、正常組織のマルチオミクス解析によって、MYCの発現に伴って解糖系、プリン/ピリミジン合成

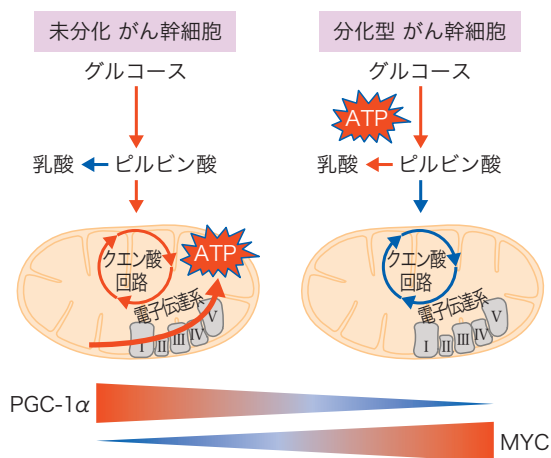


図3 未分化型および分化型膵臓がん幹細胞の代謝

未分化な膵臓がん幹細胞では酸化的リン酸化反応によってATPを産生するが、分化した膵臓がん幹細胞では、解糖系を用いてATPを生産する。図は文献13のGraphical Abstractをもとに作成。

などの代謝経路が制御されていることを見出した（論文投稿中）。

また近年、メラノーマ¹⁶⁾、乳がん¹⁷⁾、腎臓がん¹⁸⁾ などのがん種で、PGC-1 α が、がんの代謝リプログラミングを誘導していることが報告されている。PGC-1 α は転写活性因子であり、転写因子と協調して、エネルギー代謝に関与する多くの遺伝子の発現を調整することが報告されている。さらに、最近の研究によって、MYCがPGC-1 α の発現を制御していることが判明した¹³⁾。以上の事実から、筆者は、MYCが多くのがんの代謝を制御しているのではないかと推測している。

さらに、MYCは、T細胞のPD-1に対するリガンドであるPD-L1のがん細胞への発現を惹起し、がん細胞をT細胞の攻撃から守っていることも発見された¹⁹⁾。

これらの報告をまとめると、多くのがん細胞で異常発現しているMYCが、代謝を解糖系に切り替えて乳酸を産生する。乳酸の蓄積は、がん部へのT細胞、NK細胞などの免疫細胞の侵入を遮断する。加えて、MYCは、がん細胞表面にPD-L1の発現を誘導し、T細胞の攻撃を回避する。このように、がん細胞が解糖系を使うのは、ATPや生体分子の前駆体物質を産生することのみならず、免疫細胞の攻撃を回避することが大きな目的なのかもしれない。

おわりに

限られた例ではあるが、ここまででがん代謝研究の“いま”を感じていただけたものと思う。本書では、この数年、めざましい進歩を遂げ、世界的に注目されている「がん代謝」の基礎研究から創薬開発までの最新の知見を、各専門家にまとめていただいた。がん代謝は、遺伝子変異、転写因子、代謝酵素、エピゲノム、トランスポーター、低酸素、

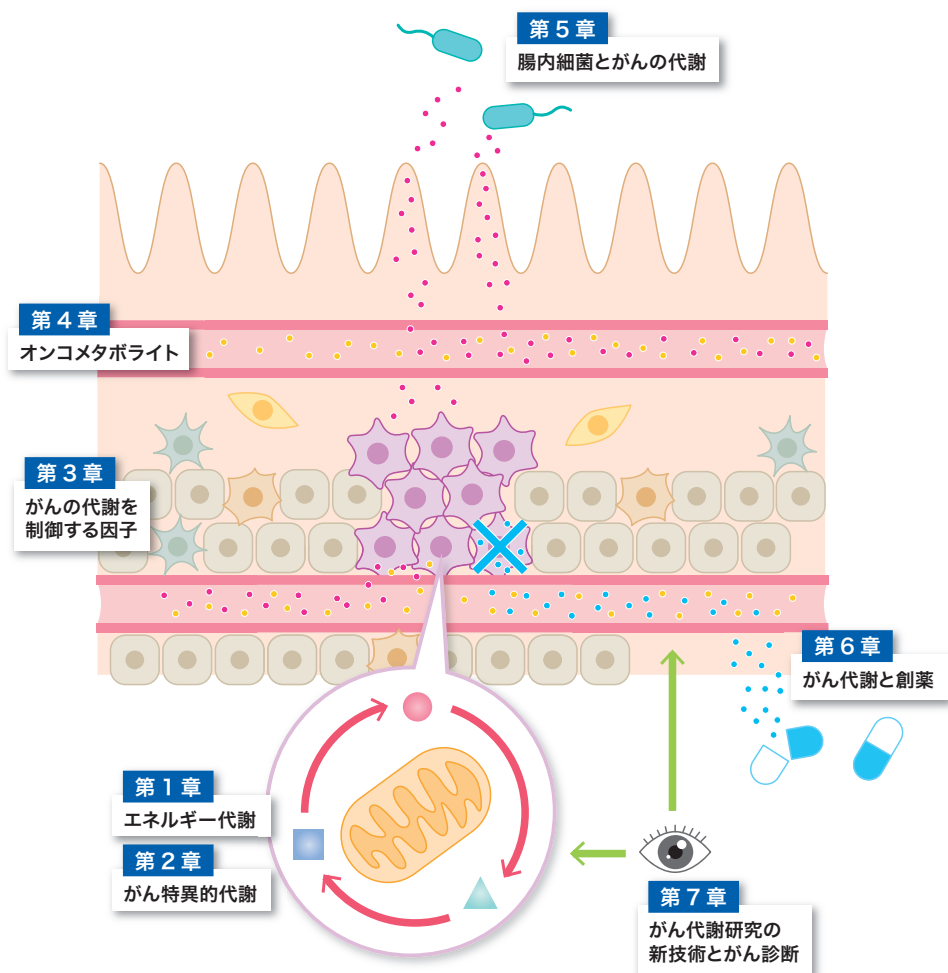


図4 本書の構成

酸化ストレス，シグナル伝達，オートファジーなどさまざまな要因により調節され複雑である．さらには，腸内細菌叢の影響も報告されている．詳しくは，本編の各論をご覧ください（図4）．

現在，がん代謝の制御機構は，まだまだ明らかにされておらず，毎週のように新しい発見が次々と報告されている．がん特異的な代謝は，そのまま化学療法の分子標的となり，また診断技術の開発に利用できる．一刻も早くがんの代謝が完全に解き明かされ，画期的ながんの治療法や診断法の開発につながることを期待したい．

文献

- 1) Warburg O : Science, 123 : 309-314, 1956
- 2) Cairns RA, et al : Nat Rev Cancer, 11 : 85-95, 2011
- 3) Vander Heiden MG, et al : Science, 324 : 1029-1033, 2009
- 4) Cairns RA & Mak TW : Nat Rev Cancer, 16 : 613-614, 2016
- 5) Dang L, et al : Nature, 462 : 739-744, 2009
- 6) Xu W, et al : Cancer Cell, 19 : 17-30, 2011
- 7) Adam J, et al : Oncogene, 33 : 2547-2556, 2014
- 8) Adam J, et al : Cancer Cell, 20 : 524-537, 2011
- 9) Sciacovelli M, et al : Nature, 537 : 544-547, 2016
- 10) Niemann S & Müller U : Nat Genet, 26 : 268-270, 2000
- 11) Hao HX, et al : Science, 325 : 1139-1142, 2009
- 12) Brand A, et al : Cell Metab, 24 : 657-671, 2016
- 13) Sancho P, et al : Cell Metab, 22 : 590-605, 2015
- 14) Stine ZE, et al : Cancer Discov, 5 : 1024-1039, 2015
- 15) Walz S, et al : Nature, 511 : 483-487, 2014
- 16) Vazquez F, et al : Cancer Cell, 23 : 287-301, 2013
- 17) LeBleu VS, et al : Nat Cell Biol, 16 : 992-1003, 1-15, 2014
- 18) LaGory EL, et al : Cell Rep, 12 : 116-127, 2015
- 19) Casey SC, et al : Science, 352 : 227-231, 2016

<著者プロフィール>

曾我朋義：1984年，慶應義塾大学工学部応用化学科卒業，工学博士，横河電機（株），横河アナリティカルシステムズ（株）を経て，2001年，慶應義塾大学先端生命科学研究soおよび環境情報学部助教授，'06年より教授，'08年，慶應義塾大学医学部教授（兼任），'03年，ヒューマン・メタボローム・テクノロジーズ（株）を創業，キャピラリー電気泳動-質量分析計（CE-MS）によるメタボローム測定技術の開発者，がんの代謝は，現在最も興味のある研究分野。