

要旨

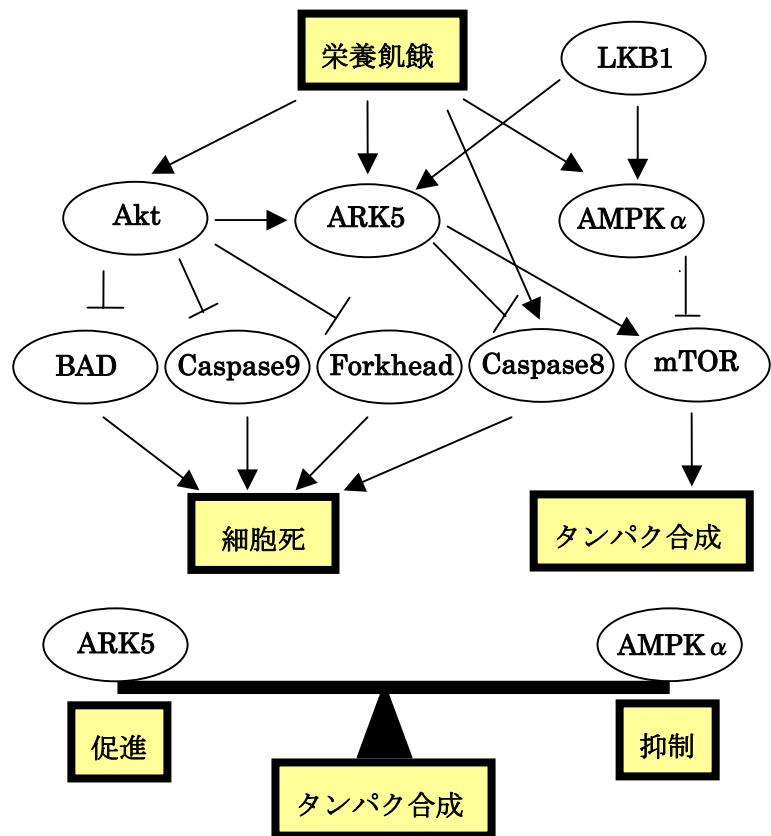
「がん細胞での栄養飢餓適応反応のシグナル伝達解析」

がん先端生命科学分野 56519 久保田秀行

腫瘍の成長に伴い、既存の血管網では腫瘍の盛んな増殖に基づく旺盛な酸素と栄養の要求に応えられず低酸素に陥り、これが引き金となり腫瘍血管の新生が起こるとされている。肝臓がんでは典型的にこれが見られる。しかし、膵臓がんを始めとする多くのヒトのがん組織では血管新生が不十分であったり、血管が機能的に未熟であったりして、慢性的な酸素・栄養分の欠乏状態に晒されている。一般に低酸素下では、嫌氣的解糖で生き延びるとされている。しかし慢性的血流不足に基づく低酸素下では、解糖の基質であるグルコースの供給もない。我々は栄養欠乏状態に対する耐性が膵臓がんを含む多

くのがん組織では血管新生と同様に必須の性質であるという仮説を立て、実際にそのことを裏付けるデータを得てきた。この研究では、栄養飢餓耐性に関与することが明らかになっている Akt、ARK5、AMPK が、それらの共通の下流因子であり、低栄養状態でのタンパク合成を始めとする様々な現象を制御する mTOR を介して栄養飢餓耐性にどの様に

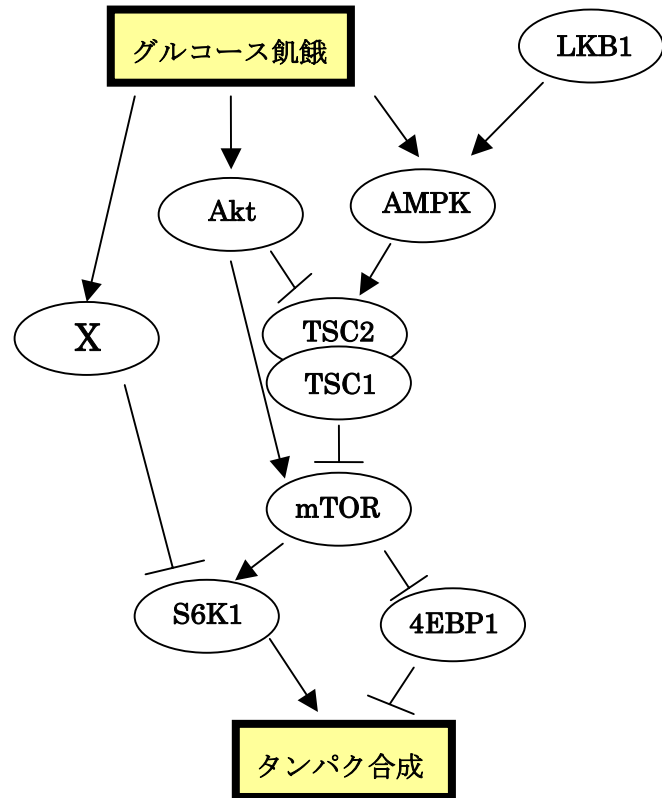
関与するか検討した。ARK5、AMPKの活性化が飢餓耐性に必要であるとされている。もし、mTOR が栄養飢餓耐性に関与すると仮定すると、ARK5 の経路が抑制された場合にはタンパク合成が完全に止まるために細胞死が誘導され、一方 AMPK α の経路が抑制されると ATP が不足し



でも ATP を消費するタンパク合成が止まらないために細胞死が誘導されるというモデルが考えられた。このモデルが正しいとすると、ARK5、AMPK α の両方を抑制した場合にはタンパク合成のバランスが維持されるため、顕著なグルコース飢餓耐性解除が見られないことが想定された。

ところが、低グルコース耐性が AMPK の活性制御をする上流キナーゼである LKB1 の発現と相

関があった。膵がん細胞株 Panc1 に LKB1 の siRNA を導入すると顕著に低グルコース耐性が失われた。さらに AMPK の阻害剤である CompoundC を添加した場合も同様に顕著に低グルコース耐性が阻害された。これらの結果より、ARK5 と AMPK α が mTOR を介してタンパク合成のバランスをとることが低グルコース耐性に寄与するのではなく、これらの因子が mTOR 非依存的に低グルコース耐性に関与すると考えられた。また、グルコース飢餓スト



レスにより生存シグナルとして知られる Akt の活性化が起こることが知られていたが、短時間に起こる S6K1 の不活性化がその要因の 1 つであることが示唆された。さらに、この S6K1 が mTOR 非依存的な経路を介して不活性化されることが明らかとなり、S6K1 に関する新規の栄養飢餓適応反応の存在が示された。この新規の経路の存在により、栄養飢餓環境下におけるタンパク合成が経路によってスイッチのオン/オフが使い分けられていることが示唆された。