

消化器・難治がんの糖代謝特性と治療:創薬標的 GSK3 β に着目して

金沢大学がん進展制御研究所 腫瘍制御

金沢大学附属病院 がんセンター

源 利成

健全な細胞は十分な酸素供給のもとでグルコース(ブドウ糖)を解糖反応と酸化的リン酸化(TCA)回路で代謝(異化)して効率よくエネルギー(ATP)を獲得するとともに、核酸、蛋白質や脂質を合成(同化)して生命活動と恒常性を維持している。ところが、細胞のがん化にともない糖の異化と同化の経路に奇異な改変(リプログラミング)が生じる。なかでも、酸素供給の多寡にかかわらずがん細胞はグルコースを嫌氣的に異化し(Warburg 効果)、乳酸の過剰産生など劣悪な腫瘍環境を形成する。がん細胞がこのようなエネルギー産生効率の悪い代謝を好むことはおよそ90年前に見いだされ、いまもそのメカニズムはよく解っていない。その後、この糖代謝改変は細胞の生存、増殖、浸潤や治療抵抗性とそれらを支える幹細胞形質などがんの本質的特性の選択圧力であるかが、がんの診断や治療法開発の手がかりとして注目されてきた。おもに核酸合成系に作用する従来の抗がん剤や放射線治療とは異なり、がんが依存する原始的な糖代謝経路を標的とする治療法は特異性が高いと期待され、その研究が盛んである。私たちは大腸がんの Wnt 経路研究の過程で、蛋白質セリン・スレオニンリン酸化酵素 glycogen synthase kinase (GSK) 3 β のがん病態にかかわる多様な病理機能を見だし、新しい治療標的の候補分子であると提案している。今回のフォーラムでは、がん細胞の原始的な糖代謝の改変とその触媒経路への介入(阻害)による治療法開発の試みを概説する。ついで、GSK3 β 阻害によるがん治療効果の仕組みの1つとして、がん細胞の糖代謝における GSK3 β のこれまでに知られていない作用に関する私たちの知見を紹介する。

参考文献

1. Cairns RA, Mak TW. The current state of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer* 16: 613-4, 2016.
2. Vernieri C, Casola S, Foiani M, Pietrantonio F, de Braud F, Longo V. Targeting cancer metabolism: dietary and pharmacologic interventions. *Cancer Discov* 6: 1315-33, 2016.
3. Domoto T, Pyko IV, Furuta T, Miyashita K, Uehara M, Shimasaki T, Nakada M, Minamoto T. Glycogen synthase kinase 3 β is a pivotal mediator in cancer invasion and resistance to therapy. *Cancer Sci* 107: 1363-72, 2016.