

Public RELEASE (2018/03/13)

Pkm1 : 難治性肺がんの新たな悪性メカニズムを解明 —治療への応用を期待

【ポイント】

- ・ 難治性の肺がんである小細胞肺がんでは、創薬可能な遺伝子異常が見つかっておらず、約 20 年間、治療に大きな進歩がなかった。
- ・ Pkm1 というタンパク質が、小細胞肺がんの悪性に深く関わることを発見。
- ・ 手がかりがなかった、小細胞肺がんへの分子標的治療開発に道を拓く、重要な成果。

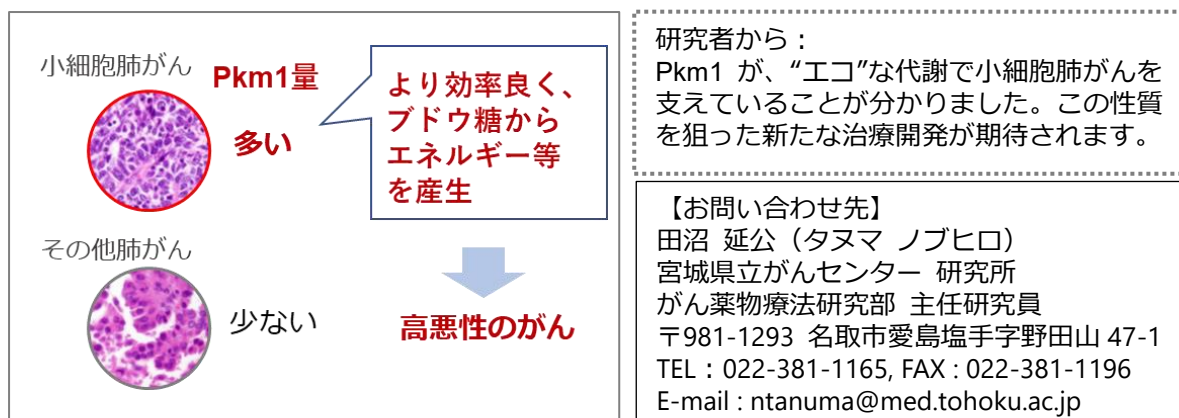
【概要】

宮城県立がんセンター研究所の田沼 延公 主任研究員らの研究グループは、Pkm1^(※1) というブドウ糖代謝^(※2) に関わるタンパクに着目して肺がんの性質を調べ、この Pkm1 が、特に治療が難しいタイプの肺がん（小細胞肺がん^(※3)）の悪性に深く関わっていることを発見しました。細胞を使った実験で、Pkm1 の働きを抑えると小細胞肺がんが増殖できなくなることを確かめ、将来、Pkm1 を狙い撃ちする新しい肺がん治療の基盤を確立しました。

小細胞肺がんは、肺がんの約 2 割を占める、肺がんの中でも悪性の高いタイプのがんです。他タイプの肺がんでは、がんの原因となる遺伝子異常が見つかり、それを狙い撃ちする治療（分子標的治療）が進歩してきました。しかし、小細胞肺がんではそれらが見つかっておらず、残念ながら、このタイプの肺がんの治療は、およそこの 20 年、大きな進歩がありません。

本グループは、遺伝子工学や質量分析^(※4) など様々な技術を駆使し、小細胞肺がんでは、他の肺がんとくらべ、Pkm1 が非常にたくさん作られていること発見しました。がんにはブドウ糖を大量に取り込む性質がありますが、同グループは、Pkm1 に「取り込んだブドウ糖から効率良くエネルギーを取り出す働き」があることを見出し、この働きが小細胞肺がんの増殖に欠かせないことを確認しました。

一連の結果は、Pkm1 の働きを抑えるか、Pkm1 を作ることを止めさせることで、小細胞肺がんを治療できる可能性を示すものです。手がかりがなかった、小細胞肺がんの分子標的治療開発に道を拓く、重要知見になると期待されます。本成果は、2018 年 3 月 12 日（月）正午（米国東部時間）に米国科学雑誌「Cancer Cell」誌のオンライン版で公開されました。なお、用語解説は、別紙参照。



＜研究の背景と経緯＞

肺がんは、日本および世界におけるがん死の最大の原因です。肺がんには、主に、肺のどの細胞ががんになったのかによって、腺がんや扁平上皮癌、小細胞肺がんなどのタイプがあります（図1）。小細胞肺がんは、肺がんの約2割を占め、肺がんの中でも悪性度が高く治療が難しいタイプのがんです。例えば、肺腺がんでは、がんの原因となる遺伝子異常が見つかっており、それを狙い撃ちする治療（分子標的治療）も進歩してきています。しかし、小細胞肺がんではそのような遺伝子異常は見つからず、結果的に、小細胞肺がんの治療は、この約20年大きな進歩がありません。

がんではブドウ糖代謝が異常に活性化していることが古くから知られており、この性質を使ったがん検出法は、がん検診などでも威力を発揮しています（図2）。しかし、がん細胞が、大量に取り込んだブドウ糖をどのように利用しているか、また、それにどのような役割があるのかは、80年来の謎として残っています。

＜研究の内容＞

大半のがんは、Pkm2というブドウ糖代謝酵素をもっています。一方、脳や筋肉など、エネルギーをたくさん使う組織・細胞では、Pkm2の役目を、Pkm1が代わりに担っていることが知られています。しかし、Pkm1とPkm2の細胞増殖への影響については分かっていませんでした。もし、がんがPkm1を作るようになったらどうなるだろう？という疑問のもと、遺伝子操作マウスで発がん実験をおこないました。

結果は驚くべきもので、Pkm1が、様々ながんを促進する作用をもつことが分かりました（図3）。細胞培養や移植実験などから、Pkm1をもつがん細胞は、Pkm2型がん細胞と比べて、より効率的なブドウ糖代謝システムをもっていて、これが、がん細胞の高悪性につながるということが分かりました（図4）。

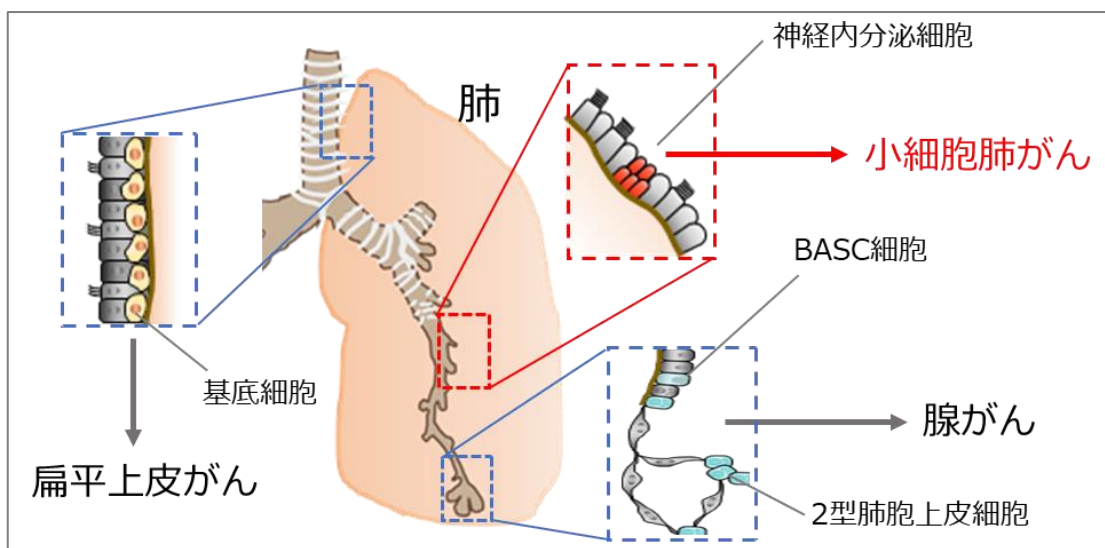
そこで、ヒトのがんで、Pkm1を作っているものはないか？と入念に調べたところ、肺がんの中でも高悪性で知られる小細胞肺がんが、Pkm1をかなり高いレベルでもっていることを突き止めました。重要なことに、遺伝子操作により、小細胞肺がんのPkm1をPkm2で置き換えたところ、がんが増殖できなくなることが分かりました（図5）。

＜今後の展開と治療応用への期待＞

本研究により、小細胞肺がんが、Pkm1という、他のがんとは異なるブドウ糖代謝システムをもっていて、そのシステムに依存していることが判明しました。つまり、Pkm1の働きを抑えるか、Pkm1を作ることを止めさせることで、小細胞肺がんを治療できる可能性を示すものです。今後は、Pkm1型ブドウ糖代謝の詳細な仕組みを解明するとともに、この仕組みを抑える作用のある薬剤の探索を行うことで、治療への応用を目指していきたいと考えています。

<参考図>

図1 主な肺がんの種類



小細胞肺がんは、気管支の神経内分泌細胞ががん化したものと考えられています。肺がんのなかで最も多いのは腺がん、次いで扁平上皮癌となっており、小細胞肺がんは3番目です。

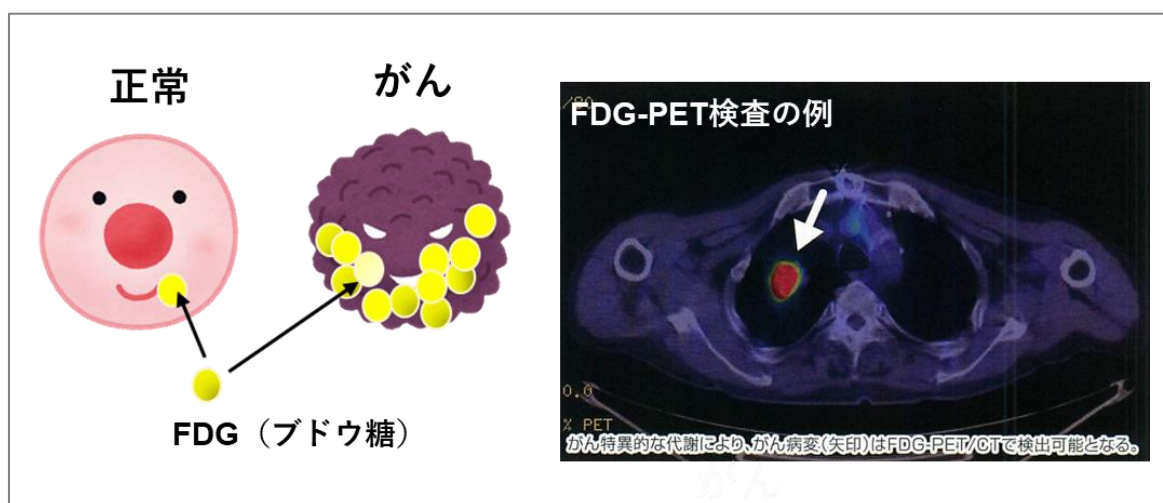


図2 ブドウ糖代謝と、がん

がんにはブドウ糖を大量に取り込む性質があり(左)、この性質は、がんの画像診断(FDG-PET検査)で、よく使われています。

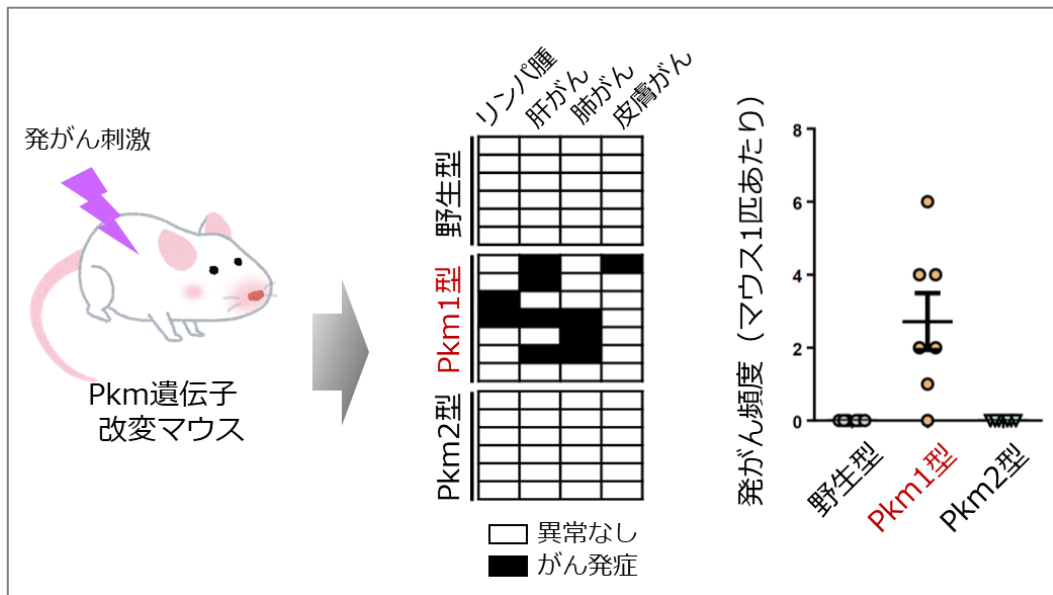


図3 Pkm 遺伝子改変マウスでの発がん実験

全身の細胞が Pkm1 を作るように遺伝子操作したマウス（左）は、様々ながん（リンパ腫・肝がん・肺がん・皮膚がん）を発症し易くなっていることが分かりました（中および右）。

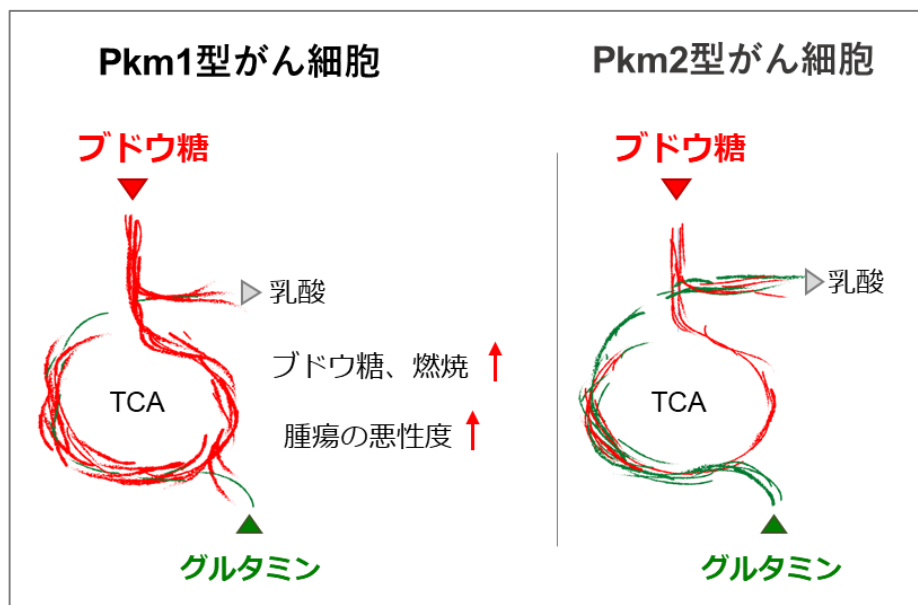


図4 ブドウ糖やグルタミンを燃料にした、細胞のエネルギー生産パイプライン

Pkm1 をもっている癌細胞（左）では、Pkm1 の働きによって、ブドウ糖がエネルギー生産回路（TCA 回路；TCA）に盛んに供給されるため、エネルギー生産効率が高まります。一方、Pkm2 型の癌細胞（右）では、TCA 回路へのブドウ糖供給が細ります。この時、TCA が燃料不足になるため、その分を他の栄養源であるグルタミン等で補っていることも分かりました。燃焼後のブドウ糖やグルタミンは、乳酸に変えられて細胞の外に捨てられます。

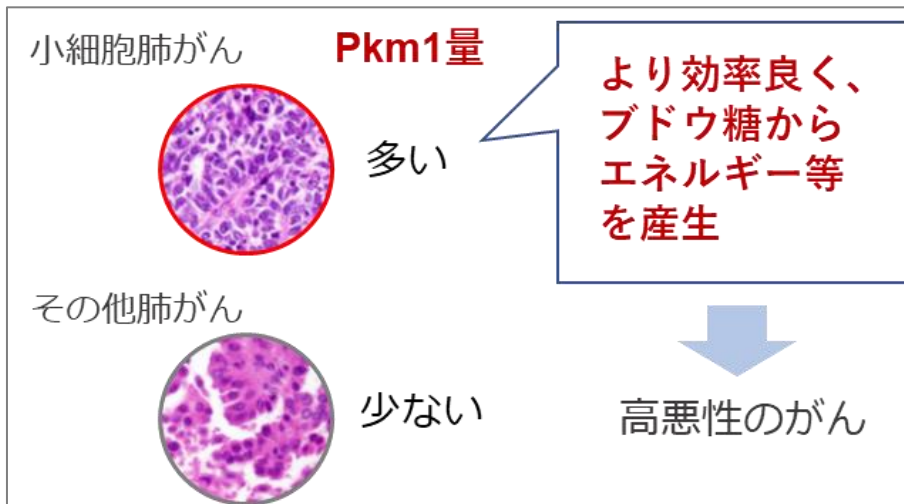


図5 小細胞肺がんとPKM1

他の肺がんと比べ、小細胞肺がんでは Pkm1 がとても多く作られていて、それが、がん細胞にとって、代謝上のメリットになっていることが分かりました。小細胞肺がんは、この仕組みに依存して増殖していることから、Pkm1 をターゲットにした新たな治療が期待されます。

<用語解説>

- (※1) Pkm1 (1型ピルビン酸キナーゼ Mともいう) : 私たちの体の中では、主に、神経や筋肉で、ブドウ糖からエネルギーを取り出す反応に関わっています。大半のがんは、Pkm1ではなく、より効率の悪いPkm2という酵素を使っています。
- (※2) ブドウ糖 : 血液中を血糖として循環しています。細胞に取り込まれ、エネルギー源として、あるいは細胞を作る材料として、使われています。
- (※3) 小細胞肺癌 : 肺癌は、がん細胞の性質によって、主に3つのタイプ (腺がん・扁平上皮がん・小細胞肺癌) に分類されます。これら肺癌のなかでも、小細胞肺癌は、悪性度が高く、治療が難しいがんとして知られています。気管支の特殊な細胞 (神経内分泌細胞) ががん化したものと考えられています (図1)。
- (※4) 質量分析 : 粒子を気体状のイオンにし (イオン化)、それらをそれぞれの重さに応じて分離・検出する技術です。この技術を使うことで、からだ・細胞の中に存在するタンパク質や代謝産物などの量を、高感度・高精度で測定することができます。

<論文名> PKM1 confers metabolic advantages and promotes cell-autonomous tumor cell growth. (日本語) Pkm1 がもたらす代謝メリットと細胞自律的ながん増殖促進作用

<著者名> Morita M, Sato T, Nomura M, Sakamoto Y, Inoue Y, Tanaka R, Ito S, Kurosawa K, Yamaguchi K, Sugiura Y, Takizaki H, Yamashita Y, Katakura R, Sato I, Okada Y, Watanabe H, Kondoh G, Matsumoto S, Kishimoto A, Obata M, Matsumoto M, Fukuhara T, Motohashi H, Suematsu M, Komatsu M, Nakayama K, Watanabe T, Soga T, Shima H, Maemondo M and Tanuma N.

<雑誌名> **Cancer Cell**, 2018年3月号. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.02.004

<LINK> <http://www.cell.com/cancer-cell/newarticles>

本研究は、以下の助成を得て行われました事業 : 科学研究費補助金、武田科学振興財団、持田記念医学薬学振興財団、加藤記念生命科学振興財団、上原記念財団、佐川がん研究振興財団。

本研究は、慶應義塾大学、東北大学、新潟大学、京都大学、奈良女子大学、九州大学との共同研究です。

【お問い合わせ】

田沼 延公 (タヌマ ノブヒロ)
研究所 がん薬物療法研究部 主任研究員
Tel : 022-381-1165 Fax : 022-381-1196
E-mail : ntanuma@med.tohoku.ac.jp