

大腸がん細胞においてアスピリンがグルタミン代謝を活性化させるメカニズムを解明

抗血小板薬として幅広く利用されているアスピリンは、近年その抗腫瘍効果が注目されており、がん予防・治療を目的としたドラッグ・リポジショニングの最有力候補として世界中で注目されています。しかしながら、消化性潰瘍や出血傾向など、アスピリンによる副作用が無視できないことから、アスピリンの抗腫瘍効果を事前に予測するバイオマーカーの探索や、アスピリンの抗腫瘍効果をより安全に、より効果的に高めるための併用治療薬の開発が精力的に進められています。

そうしたなか、がんゲノム解析の進歩により、アスピリンの抗腫瘍効果とがんゲノムとの関係が明らかとなっており、とりわけ、大腸がんの 10~20%を占める PIK3CA 遺伝子変異大腸がんにおいて、アスピリンの効果が高いという臨床データが近年、相次いで報告されています。しかしながら、その詳細なメカニズムに関しては明らかではなく、世界中で基礎研究が続けられています。

一方、がん細胞は正常細胞と異なり、様々な代謝経路の異常が過剰な細胞増殖を支えていることが知られており、PIK3CA 遺伝子変異がん細胞においても、アミノ酸代謝のひとつである、グルタミン代謝が活性化することから、研究グループは「PIK3CA 遺伝子変異によるグルタミン代謝の増進が、アスピリンの感受性に影響を与えているのではないか」と仮説を立て、研究をスタートさせました。

研究内容・成果の要点

まず研究グループは、アスピリンの効果予測因子として知られる PIK3CA 遺伝子変異の有無や、細胞培養液中のグルタミンの有無が、アスピリンの細胞増殖抑制効果に影響を与えるかについて検証しました。その結果、PIK3CA 遺伝子変異をもつ大腸がん細胞は、培養液のグルタミンを除去することにより、アスピリンの感受性が低下することを発見しました（図 1）。



図1 PIK3CA 変異(±)SW48 細胞を用いて培地中のグルタミンのある・無しでアスピリンの抗腫瘍効果を比較したところ、PIK3CA 変異細胞においてのみ、グルタミン除去下でアスピリンの感受性が低下した。

次に、培養液中のグルタミンを除去した場合に誘導される、アミノ酸代謝のマスターレギュレーターである転写因子 ATF4 が、アスピリン処理した場合にも発現誘導されることを分子生物学的手法で確認しました。これは、アスピリンががん細胞のグルタミン取り込みを促進している可能性を示します。そこで、アスピリン処理が遺伝子発現に及ぼす影響を網羅的遺伝子解析 (RNA-seq) を用いて解析したところ、アミノ酸の細胞内への取り込みを司るトランスポータータンパク質に関連する遺伝子群の発現上昇を認めました (図 2)。

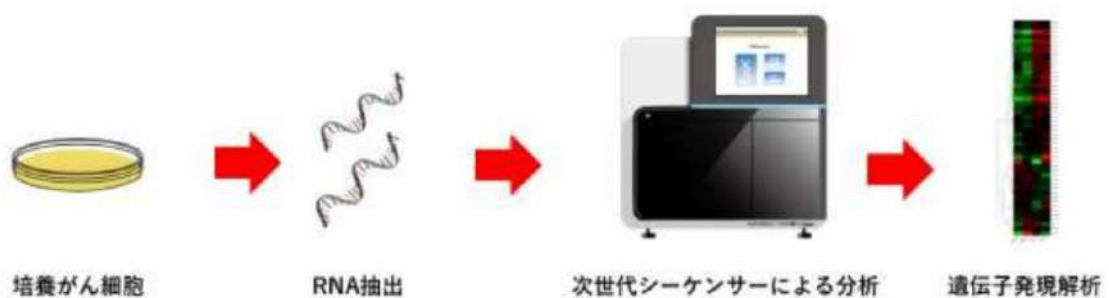


図2 次世代シーケンサーを用いてがん細胞の網羅的遺伝子解析 (RNA-seq) を行ったところ、アスピリンによるグルタミン代謝関連遺伝子の活性化を認めた。

さらにアスピリン処理により複数のグルタミン代謝関連酵素が発現上昇することを見出し、これまで知られていなかった「アスピリンが ATF4 の発現誘導を通じて、がん細胞内のグルタミン代謝を活性化させる」という新規知見を得まし

た。アスピリンを用いたがん予防・治療に応用するため、PIK3CA 大腸がん細胞に対して、アスピリンとさまざまなグルタミン代謝阻害薬を、長期間（1 週間）にわたり併用処理したところ、相乗的ながん細胞のコロニー形成抑制効果を認めました。

これにより、アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝が、酸化ストレスによる耐性や、エネルギー代謝回路の活性化を通じて、がん細胞の生存に重要であることが示唆されたとともに、アスピリンとグルタミン代謝阻害薬の併用療法が、アスピリン単剤治療と比べ、より効果的な治療選択肢となる可能性を示しました（図 3）。

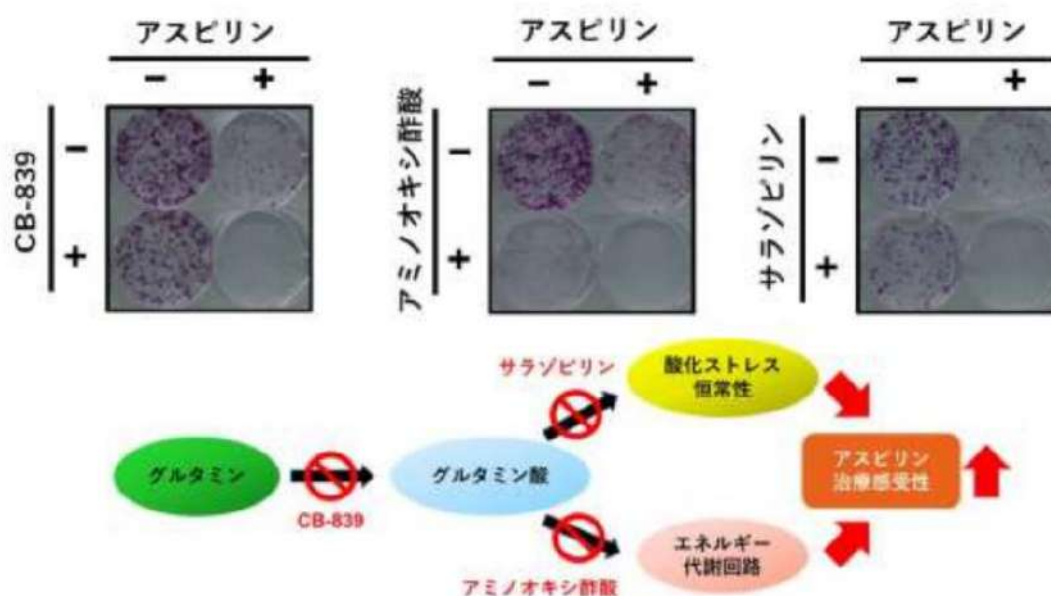


図 3 アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝を様々な薬剤で阻害することにより、アスピリンと相乗的に抗腫瘍効果を発揮した。

結論

本研究は、PIK3CA 変異大腸がんにおいて、グルタミン枯渇環境ではアスピリンの抗腫瘍効果が十分に発揮されないことを明らかにしました。

また、その分子メカニズムとしてアスピリンがグルタミン代謝を活性化することを示しました。さらには、アスピリンにより活性化されたグルタミン代謝を阻害することで、よりアスピリンの抗腫瘍効果を高められる可能性を示しました。

論文情報

タイトル : Deactivation of Glutaminolysis Sensitizes PIK3CA-Mutated Colorectal Cancer Cells to Aspirin-Induced Growth Inhibition

雑誌: Cancers

DOI 番号: <https://www.mdpi.com/2072-6694/12/5/1097>

日本語原文

http://www.kmu.ac.jp/news/laaes7000000cfm6-att/20200622KMUPress_Release.pdf

文 JST 客観日本編集部