



TOHOKU MEDICAL AND PHARMACEUTICAL UNIVERSITY

4-4-1, Komatsushima, Aoba-ku, Sendai, Miyagi 981-8558, Japan

Tel: +81-22-234-4181; Fax: +81-22-275-2013

<http://www.tohoku-mpu.ac.jp/>

令和3年5月13日

報道関係者各位

学校法人東北医科薬科大学

活性酸素によるピルビン酸キナーゼの新しい制御機構の発見

～がん細胞の抗がん剤抵抗性に関する可能性～

【研究概要】

糖代謝の異常は様々な病気と関係します。特にがん細胞は、糖の代謝の流れを巧みに変えて細胞増殖を促進することが知られており、糖代謝はがん治療の標的として期待されています。東北医科薬科大学 薬学部微生物学教室 色川隼人 助教、久下周佐 教授らは、糖の代謝経路（解糖系）の調節に中心的に働く酵素のひとつであるピルビン酸キナーゼ*¹の活性酸素*²による制御機構の全体像を初めて明らかにしました。またピルビン酸キナーゼの活性酸素による制御が、がん細胞の抗がん剤抵抗性*³に関する可能性を示しました。

本研究成果は、2021年3月22日付で国際専門誌 *The Biochemical Journal* に掲載されました (DOI: 10.1042/BCJ20200897)。なお本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業 若手研究 B (17K15030)、新学術領域 (21200069) の支援を受けて行われたものです。

【研究背景】

糖の代謝調節に中心的に働く酵素であるピルビン酸キナーゼは、全身に存在し、細胞がエネルギー生産を優先するか、あるいはアミノ酸や核酸などの細胞を増やすための素材の生産を優先するかを調節する役割があります。近年、がん細胞は、自らの増殖を有利にするために様々な信号を出してピルビン酸キナーゼの働きを抑えることがわかってきました。しかし、がん細胞が生存、増殖する過程で発生する活性酸素によるピルビン酸キナーゼの制御（酸化ストレス下における制御）については不明な点が多く残されていました。本研究では、活性酸素がピルビン酸キナーゼをどのように変化させるかを網羅的に明らかにすること、またそのピルビン酸キナーゼの変化が抗がん剤抵抗性に与える影響について調べることを目的としました。

【研究内容】

本研究では、遺伝子組み換えピルビン酸キナーゼを作製し、活性制御機構の解析を行いました。また、非小細胞肺癌由来の細胞株を用いて、各種遺伝子組み換えピルビン酸キナーゼを発現するがん細胞を作製、その増殖や抗がん剤の感受性などを比較しました。

酵素活性解析の結果、ピルビン酸キナーゼが活性酸素によって抑制されるメカニズムを明らかにしました。ピルビン酸キナーゼの構造中に存在する特定のシステイン残基^{*4}が活性酸素の標的になることが判明しました。また活性酸素以外にも、活性硫黄^{*5}や親電子性物質^{*6}という化合物（同様な性質を持つ化合物は食品などにも存在します）によっても制御される機構を見出しました。興味深いことに、各化合物は、ピルビン酸キナーゼのそれぞれ異なるシステイン残基を標的としていることが明らかになりました。

抗がん剤抵抗性には、がん細胞が、過剰となった活性酸素を消去する機構が関与する可能性が示唆されています。そこで本研究で明らかになったピルビン酸キナーゼの制御が抗がん剤抵抗性に影響を与えるか、遺伝子組み換えがん細胞を用いて検討しました。その結果、この制御機構が抗がん剤であるシスプラチンやドキシソルビシンの効果を低下させる可能性を

明らかにしました（図1）。

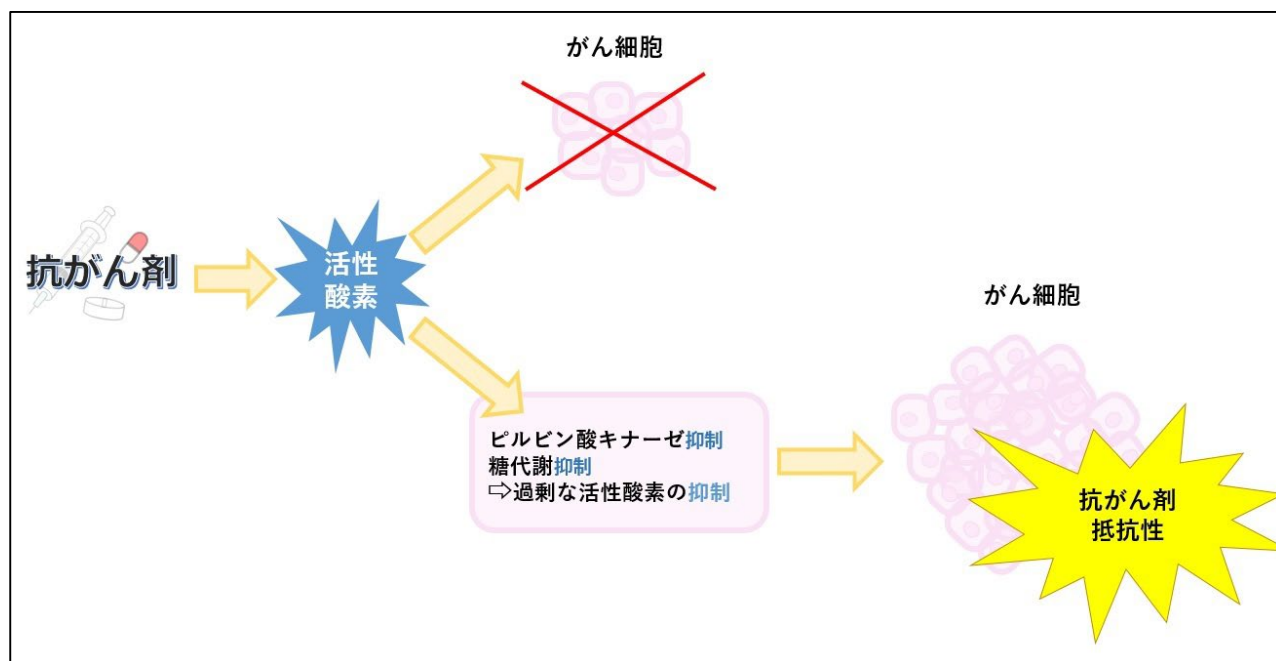


図 1 活性酸素によるピルビン酸キナーゼを介した抗がん剤耐性機構モデル図

【今後の展望】

本研究で明らかになったピルビン酸キナーゼの新たな制御機構は、がん細胞の増殖機構を理解する上で重要な知見となります。また、臨床でも大きな問題となっている抗がん剤耐性機構の解明にも繋がる可能性があります。

今後、活性酸素種によるピルビン酸キナーゼの制御機構を阻害するような化合物を探索することで、既存の抗がん剤の効果の増強や薬剤耐性化したがん細胞などへの新たな治療戦略となることが期待されます。

なお本研究は、多くの薬学部配属学生（学部学生、大学院生）が参加し行われました。

【用語解説】

- *1 **ピルビン酸キナーゼ**；解糖系の最終段階の反応を触媒する酵素（タンパク質）。ホスホエノールピルビン酸をピルビン酸への反応を触媒する。
- *2 **活性酸素**；スーパーオキシドや過酸化水素などの反応性の高い酸素分子を含む化合物の総称。生体内で産生され過剰に蓄積すると細胞障害を引き起こし、様々な疾患に関与する。
- *3 **抗がん剤抵抗性**；がんに対する薬物治療において、がん細胞に抗がん剤が効きにくくなる現象。

***4 システイン残基**；タンパク質を構成するアミノ酸のひとつ。チオール基 (-SH) を有し、様々な化合物と反応し、タンパク質の機能を制御する。

***5 活性硫黄**；硫黄が過剰に付加されたポリスルフィドと呼ばれる反応性の高い硫黄化合物の総称。抗酸化作用など様々な生理作用があることが解明されつつある。

***6 親電子性物質**；構造中に電子不足になりやすい構造を有する化合物の総称。環境や食品中に存在し、タンパク質中のシステイン残基と反応しやすい。細胞内の抗酸化機能を誘導する役割もある。

【論文名】

Comprehensive analyses of the cysteine thiol oxidation of PKM2 reveal the effects of multiple oxidation on cellular oxidative stress response

掲載誌 ; Biochem J. DOI: 10.1042/BCJ20200897

【著者名】

Hayato Irokawa ;Satoshi Numasaki ;Shin Kato ;Kenta Iwai ;Atsushi Inose-
Maruyama ;Takumi Ohdate ;Gi-Wook Hwang ;Takashi Toyama ;Toshihiko
Watanabe ;Shusuke Kuge*

*責任著者

【本件に関するお問い合わせ先】

東北医科薬科大学 薬学部 微生物学教室
教授 久下 周佐

T E L : 022-234-4181 (小松島)

E-mail : skuge@tohoku-mpu.ac.jp

<機関窓口>

学校法人 東北医科薬科大学 広報室
担当 : 多田 (ただ)、関根 (せきね)

TEL : 022-727-0357 (直通)

FAX : 022-727-2383

E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp