

21J-am03S

膵臓がん細胞におけるオートファジーを介したエネルギー代謝リプログラミング
○白鳥 麗香¹, 青木 重樹¹, 伊藤 晃成¹ (¹千葉大院薬)

【目的】がん細胞は好氣的条件下でも ATP 供給を解糖系に依存する特徴的なエネルギー代謝を示す。しかし、解糖系抑制のみでは十分な抗がん作用を得られず、がん細胞はエネルギー代謝をリプログラムすることでその環境に適応することが示唆されている。よって、このリプログラミング機構の理解は、がん治療成功を向上させる上で重要な知見となる。そこで本研究では、膵がん細胞を用いて、解糖系の抑制時に働くエネルギー代謝のリプログラミング機構を、栄養ストレス時に亢進するオートファジーの観点から検討した。

【方法】ヒト膵がん細胞として PANC-1 細胞を用いた。培養液中の糖源を置換することで解糖系を抑制し、オートファジー活性とミトコンドリア機能（酸化的リン酸化の関与）およびそれらを抑制した際の代謝の変動を評価した。また、解糖系の抑制時に、オートファジーの一種でありミトコンドリア選択的に分解するマイトファジーの亢進が認められるか評価した。

【結果・考察】解糖系の抑制時にオートファジー、マイトファジーおよびミトコンドリア機能はいずれも亢進した。さらに、解糖系の抑制により糖代謝の変動が認められ、その変動はオートファジーの抑制によって解除された。これらの結果から、膵がん細胞は解糖系の抑制時に、オートファジーを介して ATP 供給機構を解糖系から酸化的リン酸化にリプログラムすることで生存を維持することが明らかとなった。また、解糖系の抑制された膵がん細胞は、マイトファジーを亢進させることでミトコンドリアの品質管理を行い、それが効率的な糖代謝のリプログラミングに寄与しているのではないかと考えている。一連の検討から、解糖系の抑制に加えてオートファジーやミトコンドリア機能の阻害が、がん治療の有用な戦略になると期待される。