アミノ酸トランスポーター xCT 阻害薬のがん細胞における二面性

加藤 裕教

がん細胞は、自ら生存、増殖するために様々な特性を獲得していることが明らかにされてきているが、その中の1つに活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) を多く産生することが挙げられる。がん細胞は、正常な細胞と比べて細胞内の活性酸素種の量が高いことが知られており、このことがDNA損傷とゲノムの不安定化による新たな遺伝子の変異や、炎症反応の活性化などを引き起こし、がんの悪性化を促進させる効果があるとされている(1, 2)。その一方で、細胞内の活性酸素種の濃度が高すぎた場合は、活性酸素種が直接タンパク質や脂質を不可逆的に損傷させ、最終的に細胞死を引き起こしてしまう(3, 4)。そのため、がん細胞は細胞内の活性酸素種の濃度が細胞毒性となるレベルにまで到達しないように、活性酸素種を還元させるための抗酸化システムを増強させて備えていることがわかっている(5)。そのうちの1つが、グルタチオンによる抗酸化システムである。グルタチオンは、システイン、グルタミン酸、グリシンの3つのアミノ酸からなるポリペプチドで、グルタチオンが活性酸素種と反応すると、自らは酸化型グルタチオンとなる。酸化型グルタチオンは、NADPHを補酵素として用いるグルタチオン還元酵素によってグルタチオンに還元され、再利用される。

シスチンは、2個のシステインがジスルフィド結合によって繋がったアミノ酸で、血液中にも一定の濃度存在することから、特にがん細胞ではシステインの主要な供給源となっている。取り込まれたシスチンは、細胞内でシステインに還元されグルタチオンの産生に利用されるため、シスチンの取り込みはがん細胞が酸化ストレスを回避する上で非常に重要になっている(5)。がん細胞における細胞内へのシスチンの取り込みは、xCT (SLC7A11) と呼ばれる、細胞膜に存在するアミノ酸トランスポーターが主に担っていることが知られている。xCTは、細胞外のシスチンと細胞内のグルタミン酸を交換するかたちで輸送を行うアミノ酸トランスポーターで、細胞膜上でCD98 (4F2hc, SLC3A2) と二量体を形成して働いている(6, 7)。神経膠芽腫をはじめとする多くのがん細胞においてxCTが高発現しており、シスチンの取り込みを増やすことで細胞内のグルタチオンのレベルを高い状態で維持し、細胞内の酸化ストレスを回避していると考えられている。一方で、xCTの輸送活性を阻害することで、一部のがん

細胞においては高レベルの過酸化脂質が生じ、鉄イオン依存性のフェロトーシスと呼ばれる細胞死を引き起こすことが明らかになっている(8)。そのため、xCTは抗がん薬のターゲットとして最近大変注目されており、その開発が進められている。

がん細胞は、栄養素としてグルコースに加えてグルタミンも多く利用することが知られている(9)。一方最近になって、xCTを高発現しているがん細胞はグルコースに対する依存度が高く、周りの環境からグルコースが枯渇すると急激に細胞死を引き起こすことが報告された(10-12)。その理由としては、xCTの発現量が高い細胞では大量のシスチンを取り込む代わりに、大量のグルタミン酸が放出される。グルタミン酸はグルタミンを変換することで利用されるため、このがん細胞ではグルタミンの利用が制限されグルコースの依存度が高まるためと考えられている(10, 11)。もう1つの理由としては、グルコースが枯渇した状態で大量のシスチンが取り込まれると、逆に細胞内において活性酸素種が上昇し、酸化ストレスによって細胞死が引き起こされることが明らかになっている(12)。そこで、xCTを高発現しているがん細胞にxCT阻害薬を処理すると、周りの環境においてグルコースが少ない状況では、がん細胞が生き残るために有利に働くことがわかってきた。がんが存在する環境はしばしば栄養飢餓にみまわれることがあることから、xCT阻害薬が必ずしも抗がん作用を示すとは限らず、xCT阻害薬を抗がん薬として使用する場合は、状況によっては却ってがん細胞の生存を促進させてしまう可能性があることを考慮に入れる必要があると思われる。

著者の利益相反：開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) Cairns RA, et al. Nat Rev Cancer. 2011;11:85-95.
- 2) Sabharwal SS, et al. Nat Rev Cancer. 2014;14:709-721.
- 3) Sullivan LB, et al. Cancer Metab. 2014;2:17.
- 4) Panieri E, et al. Cell Death Dis. 2016;7:e2253.
- 5) Gorrini C, et al. Nat Rev Drug Discov. 2013;12:931-947.
- 6) Conrad M, et al. Amino Acids. 2012;42:231-246.
- 7) Lewerenz J, et al. Antioxid Redox Signal. 2013;18:522-555.
- 8) Stockwell BR, et al. Cell. 2017;171:273-285.
- 9) Zhang J, et al. EMBO J. 2017;36:1302-1315.
- 10) Shin CS, et al. Nat Commun. 2017;8:15074.
- 11) Koppula P, et al. J Biol Chem. 2017;292:14240-14249.
- 12) Goji T, et al. J Biol Chem. 2017;292:19721-19732.

キーワード：がん、アミノ酸トランスポーター、シスチン

京都大学大学院 生命科学研究科 生体システム学分野 (〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町 京都大学医学・生命科学総合研究棟 1F)

E-mail: hirokato@pharm.kyoto-u.ac.jp 原稿受理日：2018年9月7日、依頼原稿

Title: Opposite effects of cystine/glutamate antiporter xCT inhibitors on cancer progression Author: Hironori Katoh