

トピックス

温故知新，今こそWarburg effectに注目しよう

奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座分子生物学分野 加藤 靖正

Warburg effect

読者諸氏は，Warburg effectをご存じだろうか。癌細胞は旺盛なグルコース消費を行いながら無限の増殖性を示す。細胞運動や細胞周期の進行には多量のATPを必要とするが，癌細胞は産生効率の良い酸化的リン酸化によるATP産生機構を用いず，約1/30のATP産生量に過ぎない嫌氣的解糖系に頼っている。一般に，癌細胞での嫌氣的解糖系は低酸素下において駆動すると考えられがちであるが，癌細胞では十分な酸素分圧があっても嫌氣的解糖系にATP産生を依存している。これがWarburg effectとして知られる癌細胞の特徴である。また嫌氣的解糖系の最終代謝産物は乳酸であり，癌の組織内pHが酸性を示す要因となっている。核酸合成に必要なリボース5-リン酸の供給経路であるペントースリン酸経路（解糖系の副経路）からはCO₂の産生もあり，これが細胞外pHの低下要因ともなっている。

癌細胞の微小環境因子としての酸性細胞外pH¹⁾

このように癌細胞は，癌細胞自身が作り出す酸により常に暴露されているのであるが，1992年に私達が初めて酸性微小細胞外環境によって癌細胞からの基底膜破壊に重要なマトリックス・メタロプロテアーゼ-9 (MMP-9)の産生が誘導されることを発表して以来，血管内皮増殖因子 (VEGF) やインターロイキン-8 (IL-8)などの発現促進も報告され，その細胞内シグナリングとして転写因子であるNF- κ Bの関与も明らかになった。さらに，酸性pHに暴露された癌細胞は，転移が促進するとの報告もみられる。

グルコース代謝と癌の臨床

高いグルコース消費能や酸産生能に基づいた癌の検査法や治療法が開発されている。ポジトロンエミッショントモグラフィー (PET) はフルオロデオキシグルコース ([¹⁸F]FDG, ¹⁸F標識グルコース誘導體) をプローブとし，[¹⁸F]FDGの癌細胞への集積から癌を検出する方法として利用されているし，H⁺の排泄抑制による癌の治療法とし

てH⁺-ATPase(プロトンポンプ)，Na⁺/H⁺交換体1(NHE1)，乳酸-H⁺共輸送体に対する阻害薬が検討されている。特に，プロトンポンプに対する阻害薬は，既に逆流性食道炎などに認可されており，癌治療への早期認可が期待される。また，癌組織の細胞外pHを上昇させることで，既存の抗癌剤の抗腫瘍効果を上昇させる試みもなされている。リン脂質の二重層から成る細胞膜は，疎水性の物質は透過し解離した物質は透過しない。ドキシソルピシンやミトキサントロン，ダウノルピシンのような塩基性抗癌剤は，酸性pHでは解離してしまうので，NaHCO₃の投与によりpHをアルカリへシフトさせることで薬剤の癌細胞内への透過量を増加させることができる。一般に癌の組織液は緩衝作用が弱いので，NaHCO₃の投与によるpHの上昇は，血液よりも癌の組織液で高いので都合がよい。逆に5-フルオロウラシル(5FU)のような弱酸性の薬剤では，組織液のpHがアルカリになると細胞内への透過量が減少してしまう。5FUと併用されることの多いシスプラチンは血管痛予防のため，NaHCO₃を混合し投与されることが多いので，細胞外pHの観点からも，多剤併用療法においてはそれぞれの薬剤の投与時期にも考慮が必要と思われる。

おわりに

細胞培養の経験のある人は，培地交換を怠っていると培地の色が黄色く（酸性pHに）なってしまうという経験をお持ちのことだろう。しかし，その影響を重要視している研究者がどれだけいるのだろうか。Otto Warburg博士により発表された理論，すなわちWarburg effectが1928年に発表されてから2014年で86年を迎える。細胞外pHに関する研究はまさに温故知新の好例といえよう。

文 献

- 1) Kato, Y., Ozawa, S., Miyamoto, C., Maehata, Y., Suzuki, A., Maeda, T. and Baba, Y. : Acidic extracellular microenvironment and cancer. *Cancer Cell Int.* 13 : 89 2013.