

令和3年12月1日	発表者 相田恵理香
<p>【Journal】 <i>J. Clin. Invest.</i> 2020, <i>130</i>, 3865-3884.</p>	
<p>【Title】 Targeting glutamine metabolism enhances tumor-specific immunity by modulating suppressive myeloid cells</p>	
<p>【Affiliation & Authors】 Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Research Center Min-Hee Oh, Im-Hong Sun, Liang Zhao, Robert D. Leone, Im-Meng Sun, Wei Xu, Samuel L. Collins, Ada J. Tam, Richard L. Blosser, Chirag H. Patel, Judson M. Englert, Matthew L. Arwood, Jiayu Wen, Yee Chan-Li, Lukáš Tenora, Pavel Majer, Rana Rais, Barbara S. Slusher, Maureen R. Horton, and Jonathan D. Powell</p>	
<p>【Abstract】 がんの異常な増殖の原因の一つに代謝リプログラミングが挙げられる。がんはアミノ酸を利用し、枯渇させることで免疫機能を抑制する腫瘍微小環境（tumor microenvironment : TME）を作り出す。また、がんの形成には、腫瘍関連性マクロファージ（tumor-associated macrophage : TAM）によるIDOの発現や骨髄由来抑制細胞（myeloid-derived suppressor cell : MDSC）の増加が見られる。本研究では、グルタミン代謝拮抗薬であるDONとJHU083を用いて、グルタミン代謝の阻害と腫瘍免疫への影響を検討した。</p> <p>4T1トリプルネガティブ乳がん細胞をマウスに移植し、JHU083を腹腔内投与した際の血中と腫瘍内におけるMDSC量をフローサイトメトリーにより分析した。その結果、JHU083処理したマウスの血中と腫瘍内両方でMDSC量が減少した。MDSCは、がんの転移において重要な役割を示すため、4T1細胞に対しJHU083を腹腔内投与した後、腫瘍が転移した肺を採取しMDSCの量をフローサイトメトリーにより分析した。JHU083処理によりMDSC量に減少が見られたため、グルタミン代謝を阻害すると転移部位のMDSCを減少させ、転移を抑制させると示唆された。またWestern Blotting法により、MDSCの減少にはアポトーシスのメディエーターの1つであるcaspase-3が関与していると判明し、グルタミン代謝の阻害はMDSCのアポトーシスを誘導すると判明した。一方で、MDSCが腫瘍増殖阻害活性を示すTAMへ変換されていることがフローサイトメトリーにより明らかとなった。</p> <p>グルタミン代謝の阻害によりTME自体に影響を与えるのではと考察した筆者らは、JHU083処理による腫瘍細胞内の代謝物の変化をLC-MSによりメタボローム解析した。その結果、JHU083処理によるキヌレニンの減少が見られ、グルタミン代謝とキヌレニンが直接関連していることが示唆された。また4T1細胞を用いてDON処理によるIDO、p-STAT1の発現量を、RAW264.7細胞を用いてDON処理によるp-STAT3の発現量をWestern Blotting法により評価したところ、グルタミン代謝の阻害により、どれも発現量が減少していると判明した。</p> <p>このように本研究では、グルタミン代謝の阻害は、アポトーシスまたはTAMに変換されることでMDSCが減少すること、IDOによるキヌレニンの産生抑制に寄与していることが明らかとなった。これにより、グルタミン代謝を標的とすることは、今後抗がん剤を開発する上で異なるアプローチとしての応用が期待される。</p>	