

2020 年 10 月

<海外文献紹介>

Age-induced accumulation of methylmalonic acid promotes tumour progression

「加齢に伴うメチルマロン酸の蓄積はがんの進行を促進する」

Ana P Gomes, *et al.*

***Nature*. 585: 283-287 (2020).**

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32814897/>

本年 8 月号では、運動の認知機能に対する良い効果が、血液中の因子を介して運動していない個体の脳にも良い効果をもたらすと言う大変興味深い論文を、三浦ゆり先生が紹介してくださいました。今回、ご紹介する論文も同じく「血中因子」に関するものですが、高齢者の血中にて濃度が上昇する因子が、がんの進行を促進すると言うものです。

がんのリスクやがんに関連した死亡率は、加齢に伴い(本論文によると 65 歳以降)上昇します。しかし、加齢とがんとの関係は大変複雑で未解明な点が少なくありません。加齢に伴うがんリスク上昇の原因としては、一般的には、遺伝子変異や発がん性物質への曝露の蓄積が言われていますが、我々の体内で加齢に伴い増加する何らかの内因性物質の影響も考えられます。そこで著者らはまず、ヒト由来のがん細胞株 A549 と HCC1806 への、30 歳以下の「若齢者」の血清、もしくは 60 歳以上の「高齢者」の血清の影響を調べました。すると、高齢者血清群で処理したがん細胞において、形態的及び分子生物学的に「転移性」の兆候が見られるようになりました。実際に、MDA-MB-231 がん細胞種をヒト血清処理した後に無胸腺マウスに投与すると、高齢者血清で処理したがん細胞では肺への転移が高頻度で認められました。

そこで、高齢者血清に含まれるがんの進行を促進する因子へのアプローチとして、プロテオーム解析を行ったところ、3 種類の代謝物が高齢者血清中で上昇しており、その中でプロピオン酸代謝の副産物として知られるメチルマロン酸のみが、がん細胞の転移性上昇を誘導しました。しかしながら、高齢者血清におけるメチルマロン酸の

濃度が 15-80 μ M であるのに対し、無血清培地にメチルマロン酸を加えた時は 1mM 以上でないと効果が現れません。そこで、メチルマロン酸以外の”補助因子”の存在を調べたところ、分子量の大きな脂質の関与が示されました。したがって、メチルマロン酸は脂質分子との結合によりがん細胞の膜を透過して影響を及ぼすことが推測されますが、この脂質分子の実体は、この論文では明らかにされていません。

さらに著者らは、メチルマロン酸処理したがん細胞株では、TGF- β 2 と SOX4 の発現が上昇することを明らかにしました。SOX4 は TGF- β シグナルの下流で遺伝子発現が増加し、胚発生やがんの進行に関与することが示されています。実際に、short hairpin RNA (shRNA)を用いて SOX4 の遺伝子発現を抑制すると、高齢者血清およびメチルマロン酸によるがん細胞株の転移性上昇効果が抑制されました。

以上のように、高齢者の血中で濃度が上昇するメチルマロン酸には、TGF- β —SOX4 シグナル系を介してがん細胞の転移性を上昇させる作用があることが明らかになりました。一方で、メチルマロン酸の発がんそのものを促進させる効果は、この論文では示されておりません。またメチルマロン酸はビタミン B12 を補助因子として代謝されますが、高齢者の血清において、ビタミン B12 の低下とメチルマロン酸の上昇との間に有意な相関は見られませんでした。したがって、何故、高齢者の血清でメチルマロン酸濃度が上昇していたのかについては、まだ十分に解明されていません。またメチルマロン酸が TGF- β 2 の発現を増加させる機構も不明です。今後、これらの問題を解決することが、高齢者におけるがんの進行の抑制に繋がることが期待されます。

(文責：柿澤 昌)