

《がん代謝》

- ▶ Masui K, Tanaka K, Ikegami S, Villa GR, Yang H, Yong WH, Cloughesy TF, Yamagata K, Arai N, Cavenee WK, Mischel PS. Glucose-dependent acetylation of Rictor promotes targeted cancer therapy resistance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; **112**: 9406-9411. <doi: 10.1073/pnas.1511759112> 栄養素 (グルコース、酢酸) とその代謝産物 (アセチル CoA) により mTOR 複合体 2 (mTORC2) が活性化されることで、悪性脳腫瘍である膠芽腫 (グリオブラストーマ) が分子標的治療に抵抗性を獲得することを明らかにした。これは癌の遺伝子異常と環境要因との間に複雑な相互作用がある可能性を示している。
- ▶ Masui K, Tanaka K, Akhavan D, Babic I, Gini B, Matsutani T, Iwanami A, Liu F, Villa GR, Gu Y, Campos C, Zhu S, Yang H, Yong WH, Cloughesy TF, Mellinghoff IK, Cavenee WK, Shaw RJ, Mischel PS. mTOR complex 2 controls glycolytic metabolism in glioblastoma through FoxO acetylation and upregulation of c-Myc. *Cell Metab* 2013; **18**: 726-39. 悪性脳腫瘍である膠芽腫 (グリオブラストーマ) において、mTOR 複合体の一つ mTORC2 が c-Myc を介して癌代謝を亢進させる新規の病態を明らかにした。
- ▶ Gini B, Zanca C, Guo D, Matsutani T, Masui K, Ikegami S, Yang H, Nathanson D, Villa GR, Shackelford D, Zhu S, Tanaka K, Babic I, Akhavan D, Lin K, Assuncao A, Gu Y, Bonetti B, Mortensen DS, Xu S, Raymon HK, Cavenee WK, Furnari FB, James CD, Kroemer G, Heath JR, Hege K, Chopra R, Cloughesy TF, Mischel PS. The mTOR kinase inhibitors, CC214-1 and CC214-2, preferentially block the growth of EGFRvIII-activated glioblastomas. *Clin Cancer Res* 2013; **19**: 5722-5732. 上皮成長因子受容体 (EGFR) が活性化した膠芽腫では mTOR キナーゼ阻害剤が有効であることを示すとともに、膠芽腫細胞がオートファジーを誘導して細胞死を免れることも明らかにした。
- ▶ Babic I, Anderson ES, Tanaka K, Guo D, Masui K, Li B, Zhu S, Gu Y, Villa GR, Akhavan D, Nathanson D, Gini B, Mareninov S, Li R, Camacho CE, Kurdistani SK, Eskin A, Nelson SF, Yong WH, Cavenee WK, Cloughesy TF, Christofk HR, Black DL, Mischel PS. EGFR mutation-induced alternative splicing of Max contributes to growth of glycolytic tumors in brain cancer. *Cell Metab* 2013; **17**: 1000-1008. EGFR-mTOR 経路の活性化が、c-Myc のパートナーである Max の alternative splicing (Δ Max 産生) を促進し、膠芽腫の癌代謝を亢進させることを明らかにした。
- ▶ Masui K, Suzuki SO, Torisu R, Goldman JE, Canoll P, Iwaki T. Glial progenitors in the brainstem give rise to malignant gliomas by platelet-derived growth factor stimulation. *Glia* 2010; **58**: 1050-1065. 血小板由来成長因子 (PDGF) を過剰発現さ

せるレトロウイルスベクターを用いて、脳幹部の膠芽腫モデルを作製した。同モデルを用いて、大脳と脳幹での腫瘍形成機序の違いを明らかにした。

▶ Masui K, Mawatari SY, Suzuki SO, Iwaki T. Evaluation of sensitivity and specificity of doublecortin immunostaining for the detection of infiltrating glioma cells. *Brain Tumor Pathol* 2008; 25:1-7. 発生期の神経細胞に発現する doublecortin (DCX) が浸潤性のグリオーマ細胞で発現しており、周囲脳に浸潤したグリオーマ細胞の検出に DCX の免疫染色が有用であることを明らかにした。