

**【目的】**細胞外セリン濃度が低下すると、正常細胞はグルコースを基質としてセリンを新規に合成する（セリン生合成経路 serine synthesis pathway : SSP）。我々は、膵癌の約4割が、SSPの律速酵素であるPHGDHを欠損しており、セリン不含培地では生存できないことを発見、世界に先駆けて報告した。こうした膵癌症例では、セリン制限食によって膵癌細胞の増殖を特異的に抑制できる可能性がある。しかしながら、マウスモデルでの検討では、セリン欠乏食によってSSP欠損膵癌の増殖は抑制されたものの、腫瘍の完全消失にはいたらなかった。さらなる検討の結果、これは生体内では腫瘍の間質細胞から癌細胞へのセリン供給経路が存在しているためと判明した。このため、こうした腫瘍微小環境からのセリン供給経路を同定し遮断すること、またセリンが不足した環境でSSP欠損膵癌に特異的に生じる脆弱性を同定することが必要と考えた。

**【方法】**SSPの欠損によって膵癌細胞に生じる代謝特性の変化・差異を検出するためには、SSPの有無以外の条件の揃ったコントロール細胞との比較することが望ましい。また、生体内における膵癌細胞と腫瘍微小環境中の細胞との相互作用、特に免疫細胞も含めた解析を行うためには、免疫系が正常なマウスモデルを用いた検討が不可欠である。こうした背景から、C57BL/6背景のKPCマウスより樹立したマウス膵癌細胞株（KPC細胞）を用いて、SSP経路の律速酵素であるPHGDHの安定ノックアウト（KO）細胞を作製した。単一細胞に由来するクローンを複数樹立し、様々な濃度のセリン・グリシン存在下での増殖速度を比較検討した。樹立した細胞にドキシサイクリン誘導性にPHGDHを発現可能なコンストラクトを作製・導入することで、ドキシサイクリン濃度依存性にPHGDHすなわちSSP活性を制御可能なマウス膵癌細胞を樹立した。これらの細胞を用いて、SSPの有無が、様々なセリン・グリシン濃度下において、細胞増殖や（想定される）種々のセリン獲得経路に与える影響を評価した。

**【結果】**PHGDH-KOマウス膵癌細胞では、培地中のセリン・グリシンの多寡によらずPHGDHの発現が喪失していること、セリン・グリシン不含培地で増殖が顕著に抑制されることを確認した。得られたPHGDH-KO細胞を用いて、ドキシサイクリン誘導性にPHGDH発現を回復できる細胞を複数樹立した。これらの細胞では、ドキシサイクリンの存在下でのみPHGDH発現/SSP活性が回復し、セリン・グリシン欠乏状態での生存が可能になることを確認した。現在、これら細胞を用いて、膵癌細胞におけるSSPの有無が、膵癌細胞の代謝にどのような影響を及ぼすか、また、マウス生体内で、腫瘍微小環境中の間質細胞における代謝経路にどのような影響を及ぼすか、検討を進めているところである。なお、これらの細胞を用いた検討から、SSP欠損膵癌では、低セリン・グリシン条件下ではオートファジー活性が増強することを見出した（下図B (iv)）。このことから、オートファジー阻害によってセリン制限食による抗腫瘍効果を増強できる可能性があり、現在、*in vitro*、*in vivo*で検証を進めているところである。

膵癌におけるセリン代謝経路とその異常

