

PGC-1 α ： 黑色素瘤能量代謝轉換的調控因子

吳玲嘉¹、李新城^{2,3}

¹三軍總醫院臨床藥學部，台北，台灣

²國立陽明大學醫學院藥理學研究所，台北，台灣

³生物醫學編輯，台北，台灣

1930年代，德國生化學家Otto Warburg發現癌細胞偏好以糖解作用（glycolysis）來產生能量，爾後數十年「Warburg 效應（Warburg effect）」儼然成為腫瘤細胞能量代謝基礎研究的中心思想。隨著愈來愈多的研究投入，我們對於癌細胞「嗜糖」的認知也不再侷限於細胞中ATP主要製造場所—粒線體功能的缺陷，其中可能牽涉一連串基因表現失衡所帶來的後果，例如致癌基因（oncogene）的過度活化，進而改變細胞的能量代謝。然而，最近有兩篇同時發表在Cancer Cell期刊的研究發現，在某些特定情況之下，癌細胞一反「嗜糖」特質，反而偏好利用粒線體氧化磷酸化來獲取能量。

來自哈佛醫學院Vazquez所領導的研究團隊發現¹，黑色素瘤（melanoma）可以被區分為兩群：一群表現「嗜糖」性質；一群則展現出高度粒線體活性。而區別這兩群細胞的關鍵角色為「peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1

alpha（PGC-1 α ）」。PGC-1 α 為粒線體生合成（mitochondrial biogenesis）和呼吸的重要調控者。在PGC-1 α 大量表現（positive）的黑色素瘤中，參與氧化磷酸化的基因表現活躍，粒線體呼吸旺盛，而和糖解作用能力相關的葡萄糖攝取（glucose uptake）和乳酸生成（lactate production）則明顯下降。除此之外，這群細胞對於活性氧分子（reactive oxygen species; ROS）的解毒能力（detoxification）優於PGC-1 α 低表現（negative）的細胞群。此性質賦予它們具有對抗氧化壓力的能力，使其在惡劣的環境中較容易被篩選而存活下來。

另外，BRAF蛋白激酶（protein kinase）的過度活化為黑色素瘤常見的突變之一，其中以BRAF V600E位點的突變型式最為普遍，其下游之「促細胞分裂因子活化型激酶（mitogen-activated protein kinase; MAPK）」訊息傳遞路徑的持續活化，將導致細胞不正常增殖乃至於癌化。因此，在臨床上已發展出針

通訊作者：李新城 教授

電話：886-2-2826-7327

傳真：886-2-2826-4372

地址：112 台北市北投區立農街二段155號 陽明大學醫學院藥理學研究所 研究大樓四樓459室

電子郵件：hclee2@ym.edu.tw

對*BRAF* V600E的抑制劑「vemurafenib」作為標靶治療藥物。Haq等人所組成的研究團隊卻發現²，抑制*BRAF*會讓本來表現「嗜糖」特質的癌細胞轉而依賴粒線體能量代謝，其中牽涉的機制也和粒線體重要的調控者「PGC-1 α 」息息相關，包括誘導氧化磷酸化的基因表現，粒線體生合成增加，轉而利用粒線體產生ATP。這些受到藥物抑制的細胞變得依賴粒線體而苟延殘喘，可能靜待時機藉由選擇優勢獲得另一種致癌基因的突變。這也解釋了為什麼在臨床上使用vemurafenib治療黑色素瘤的病人容易復發的原因。

然而，究竟誰是這一系列能量代謝轉換的幕後操控者呢？這兩篇研究不約而同地指向「小眼畸形相關轉錄因子（microphthalmia-associated transcription factor; MITF）」。MITF是一種轉錄因子（transcription factor），其中MITF-M這種異構體（isoform）只表現在黑色素（melanocyte）相關細胞，對於黑色素生合成扮演重要角色。亦有研究指出MITF可能和黑色素瘤形成有關。但刊登在同期Cancer Cell期刊的這兩個獨立研究團隊同時發現，在黑色素瘤中，PGC-1 α 的表現是受到MITF所調控，而在Haq等人的研究更發現*BRAF*過度活化會藉由抑制MITF而降低PGC-1 α 表現，使氧化磷酸化受到壓制。然而，在亦帶有*BRAF* V600E突變之其他種類的癌細胞（缺乏MITF表現），PGC-1 α 則不受*BRAF*和其下游路徑之「細胞外訊息調節活化酶（extracellular signal-regulated kinases; ERK）」所調控，此MITF與PGC-1 α 之關聯性也突顯了物種專一性（lineage-specific）之重要性。

這兩篇研究告訴我們，癌細胞在面臨生存壓

力，如養份能量供給不足或遭受如致癌基因激酶（oncogenic kinase）抑制劑之藥物抑制時，可藉由誘導氧化磷酸化，仰賴粒線體能量代謝來適應困境。利用此特性，我們可針對粒線體能量代謝作為藥物設計目標，像是合併*BRAF*抑制劑vemurafenib和氧化磷酸化抑制劑來治療黑色素瘤*BRAF* V600E突變的病人。目前最具潛力者為雙胍類（biguanide）的藥物「甲福明（metformin）」，此藥物為目前臨床上治療第二型糖尿病的第一線用藥，其安全性及耐受性良好。然而，目前對於臨床上用於治療糖尿病的劑量是否適用於這類的病人？以及其它較具親脂性的雙胍類藥物如「苯乙雙胍（phenformin）」是否具有更好的效果？這些疑問尚須仰賴更多研究及臨床試驗的證實。

引用文獻

1. Vazquez F, Lim JH, Chim H, Bhalla K, Girnun G, Pierce K, Clish CB, Granter SR, Widlund HR, Spiegelman BM, Puigserver P. PGC1 α expression defines a subset of human melanoma tumors with increased mitochondrial capacity and resistance to oxidative stress. *Cancer Cell*; 2013;23:287-301.
2. Haq R, Shoag J, Andreu-Perez P, Yokoyama S, Edelman H, Rowe GC, Frederick DT, Hurley AD, Nellore A, Kung AL, Wargo JA, Song JS, Fisher DE, Arany Z, Widlund HR. Oncogenic *BRAF* regulates oxidative metabolism via PGC1 α and MITF. *Cancer Cell*; 2013;23:302-315.