

論文内容の要旨

Inhibitor for protein disulfide-isomerase family A member 3 enhances the antiproliferative effect of inhibitor for mechanistic target of rapamycin in liver cancer: An in vitro study on combination treatment with everolimus and 16F16

Protein disulfide-isomerase family A member 3 阻害薬は、肝癌において mechanistic target of rapamycin 阻害薬の抗増殖作用を増強する：
エベロリムスと 16F16 の併用療法についての in vitro での研究

日本医科大学大学院医学研究科 消化器外科学分野

大学院生 金谷 洋平

ONCOLOGY LETTERS 2021 掲載

【背景】

Mechanistic target of rapamycin (mTOR)は肝癌の増殖に関与している。しかしながら、肝癌に対する mTOR 阻害薬の臨床的治療効果について一定の見解は得られていない。Protein disulfide isomerase A member 3 (PDIA3)はシャペロン蛋白で、mTOR complex 1 (mTORC1)複合体の構造を安定化させ、そのシグナルを安定化させる。PDIA3の機能を阻害する 16F16として知られる小分子は、mTORC1複合体を不安定化させ、mTOR 阻害剤のエベロリムス (Ev)の抗腫瘍効果を増強する可能性がある。本研究の目的は、肝癌の培養細胞を用いて、エベロリムスと 16F16 の併用療法の有用性を確認することである。

【方法】

実験には肝癌由来の培養細胞である Li-7 と HuH-6 を用いた。培養細胞は 0.01 μ M の Ev、2 μ M の 16F16、及びその併用下で培養し、細胞増殖について検討を行った。また、S6K、4E-BP1 の発現レベルやリン酸化について、ウエスタンブロット法により検討を行った。

【結果】

Li-7 は Ev に感受性のある細胞株で、細胞増殖は未処置の細胞株に比較して、Ev のみで $69.5 \pm 7.2\%$ に抑制された。細胞増殖は 16F16 では $90.2 \pm 10.8\%$ に抑制されたが、Ev と 16F16 の併用では、 $62.3 \pm 12.2\%$ に抑制された。HuH-6 は Ev に耐性のある細胞株で、細胞増殖は Ev では $86.7 \pm 6.1\%$ 、16F16 では $86.6 \pm 4.8\%$ に抑制された。しかし、併用療法により $57.7 \pm 4.0\%$ に抑制された。ウエスタンブロットによる解析では、Li-7、HuH-6 とともに、Ev により S6K のリン酸化は抑制された。4E-BP1 のリン酸化は、Li-7 と HuH-6 とともに併用療法で抑制された。免疫沈降法による検討では、PDIA3 は 4E-BP1 と複合体を形成していたが、S6K とは複合体は形成していなかった。

【考察と結論】

本研究により、16F16 は Ev に耐性をしめす肝癌の培養細胞株に対する Ev の抗増殖作用を増強することが示された。PDIA3 は 4E-BP1 と複合体を形成しており、増殖の抑制は 4E-BP1 のリン酸化の阻害が関与していると考えられた。Ev と 16F16 の併用療法は肝癌に対する新たな治療戦略になると考えられた。