

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

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、肝臓において 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, volume 21, Issue 1 (2021年) 掲載
DOI:10.3892/ol.2020.12289

Mechanistic target of rapamycin (mTOR)は肝臓の増殖に関与している。しかし、肝臓に対する mTOR 阻害薬の臨床的治療効果については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) 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 を不安定化させ、mTOR 阻害薬である Everolimus(Ev)の抗腫瘍効果を増強する可能性がある。本論文において申請者は、肝臓培養細胞を用いて Ev と 16F16 の併用による抗腫瘍効果を明らかにすることを計画した。実験には肝臓由来の培養細胞である Li-7 と HuH-6 を用いた。Li-7 は Ev に感受性のある細胞株であり、HuH-6 は Ev に耐性のある細胞株である。Li-7 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。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 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。ウェ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 mTOR 経路の下流の S6K のリン酸化は抑制された。同じく mTOR 経路の下流の 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。本研究により、16F16 は Ev に耐性をしめす肝臓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 の併用療法は肝臓に対する新たな治療戦略になると考えられた。