

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Functional inhibition of heat shock protein 70 by VER-155008 suppresses pleural mesothelioma cell proliferation via an autophagy mechanism

ヒートショックプロテイン 70 の機能を阻害する VER-155008 による
オートファジー機構を介した胸膜中皮腫の細胞増殖抑制

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

大学院生 坂井 浩佑

Thoracic Cancer 2021 年 掲載予定

DOI:10.1111/1759-7714.13784

胸膜中皮腫は予後不良なアスベスト関連悪性腫瘍であり、新規治療法の確立が課題となっている。heat shock protein 70 (HSP70) は、熱などのストレスに応答して誘導され、タンパクの立体構造や機能を維持することで細胞を保護する分子シャペロンであり、悪性細胞においては、PI3K/AKT/mTOR やオートファジーなどの経路を介して細胞増殖を制御することが報告されている。申請者らは、胸膜中皮腫に対する HSP70 阻害薬の効果の検討を行った。

胸膜中皮腫細胞株 MSTO-211H (211H)、NCI-H2452 (H2452)、NCI-H28 (H28) に対して、HSP70 阻害薬 VER-155008 を投与し、タンパク質発現、細胞増殖、コロニー形成、細胞周期、シスプラチンまたはゲフィチニブとの相乗効果、オートファジー誘導について解析した。VER-155008 投与にて、211H、H2452、H28 のリン酸化 AKT 発現は減少し、細胞増殖およびコロニー形成が有意に抑制された。また、VER-155008 投与にて 211H および H28 の G1 細胞周期停止が認められた。一方、VER-155008 と殺細胞性抗癌薬シスプラチンまたは EGFR チロシンキナーゼ阻害薬ゲフィチニブとの併用により抗腫瘍効果増強は認められなかった。マクロオートファジーの定量的評価のために開発された新規プラスミド pMRX-IP-GFP-LC3-RFP-LC3 ΔG を導入した中皮腫細胞 (211H、H2452、H28) は、VER-155008 とゲフィチニブ投与にてマクロオートファジーが増強された。さらに、ウシ胎児血清欠乏誘発性マクロオートファジーは、VER-155008 投与により増強された。以上、VER-155008 による HSP70 の機能的阻害は、オートファジー亢進を伴って胸膜中皮腫の細胞増殖を抑制することを明らかにした。

オートファジー発現は、細胞増殖に必要な糖及びタンパクの供給源となって腫瘍化した細胞を保護する作用があるが、HSP70 は、AKT リン酸化を介してオートファジーを調節すると報告されている。本研究においては、VER-155008 とゲフィチニブ併用にて細胞増殖とオートファジーへの影響は異なっており、HSP70 阻害は PI3K/AKT/mTOR 経路以外の機序

によりオートファジーを誘導している可能性が示唆された。HSP70 阻害による抗腫瘍効果や細胞障害性を有するオートファジーに着目することで胸膜中皮腫の新規治療開発に繋がると考えられる。

第二次審査では、胸膜中皮腫細胞株の特徴、胸膜中皮腫における EGFR 変異や PI3K 変異などの遺伝子変異の頻度、オートファジー機構を介した細胞増殖抑制の機序、VER-155008 の HSP70 以外への作用、HSP70 阻害薬の今後の臨床応用の可能性などに関する幅広い質疑が行われ、いずれも的確な回答が得られた。本研究は、胸膜中皮腫の新規治療法開発への可能性など今後の臨床応用が期待される意義ある論文と考えられた。

以上より、本論文は学位論文として価値あるものと認定した。