

—グラビアー—

細胞保護的オートファジーによるチロシンキナーゼ阻害剤の抗がん作用の抑制

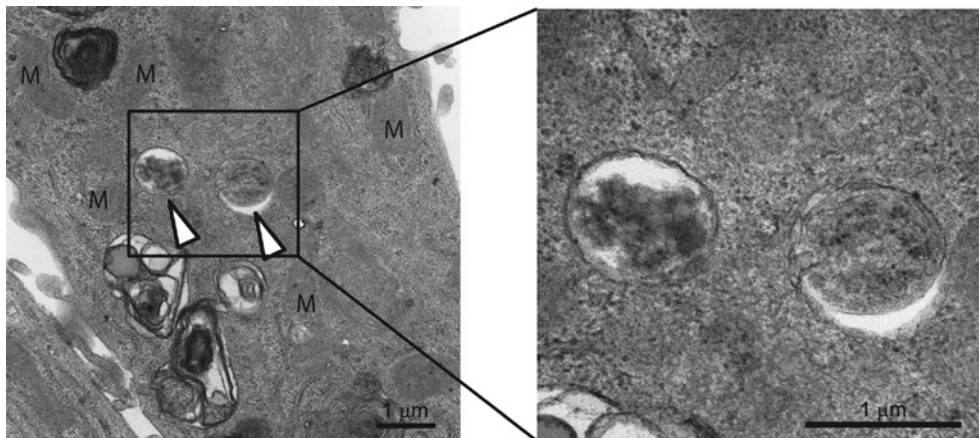
中嶋 亘¹ 中道 真仁^{1,2} 鈴木 英紀³ 田中 信之¹¹ 日本医科大学先端医学研究所遺伝子制御学² 日本医科大学呼吸器内科学分野³ 日本医科大学形態解析研究室

Inhibitory Effect of Cytoprotective Autophagy Against the Anticancer Activity of Tyrosine Kinase Inhibitors

Wataru Nakajima¹, Shinji Nakamichi^{1,2}, Hidenori Suzuki³ and Nobuyuki Tanaka¹¹Department of Molecular Oncology, Institute for Advanced Medical Sciences, Nippon Medical School²Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School³Division of Morphological and Biomolecular Research, Nippon Medical School

オートファジーは、細胞内小器官の刷新と恒常性維持のために必要なタンパク質とエネルギーを生成するための、リソソームのタンパク質分解を使った動的なリサイクルシステムである¹。がんにおける役割は、発がんの段階では発がん性の変性タンパクや損傷オルガネラの除去によってがん抑制効果を示すが、がんの発生後はエネルギーや生合成代謝物の供給やタンパクのリサイクルを介してがん促進的に働くと考えられている²。実際、抗がん剤治療によるスト

レスが細胞保護的オートファジーを誘導し、これががん治療に対する抵抗性を促進している。そこで、様々ながん種でオートファジー抑制剤と抗がん剤の併用によるがん治療が検討されている³。最近の研究でも、KRASに変異のある膀胱がん種でRASの下流で働くMEKやERKの阻害剤とオートファジー抑制剤であるヒドロキシクロロキン（マラリア治療薬として知られる）が極めて有効であることが示されている^{4,5}。



◁ オートファゴソーム M: ミトコンドリア

図1

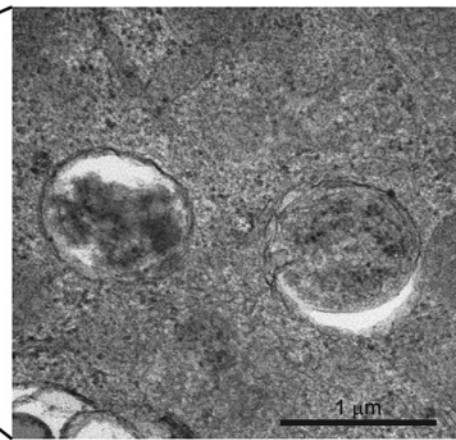


図2

図1は、肺がん培養細胞株H2228にALK阻害剤(Crizotinib)を加えたときの透過電子顕微鏡写真である。オートファジーに特異的に出現するオートファゴソームが多数検出され、オートファジーが誘導されていた。同様に、肺がん細胞株PC9やEBC1でも、EGFRチロシンキナーゼに対する第3世代分子標的薬オシメルチニブ(osimertinib)やALK阻害剤(Alectinib)で、オートファジーマーカー

であるLC3-IIタンパクの増加が見られたことから(図2)、この現象は肺がん細胞の分子標的薬治療に多く見られる現象であると推測された。更に、これらの分子標的薬による細胞生存率の低下はヒドロキシクロロキンによって増強されたこと(図3)から、肺がんの分子標的薬の治療に対してオートファジーの抑制が有効であることが示された。

図1 肺がん培養細胞株H2228へCrizotinibを投与24時間後

の電子顕微鏡像。ALK阻害薬によって隔離膜に取り囲まれ

連絡先: 田中信之 〒113-0031 東京都文京区根津1-25-16

E-mail: nobuta@nms.ac.jp

Journal Website (<https://www2.nms.ac.jp/sh/jmanms/>)

基礎医学大学院棟 3D05

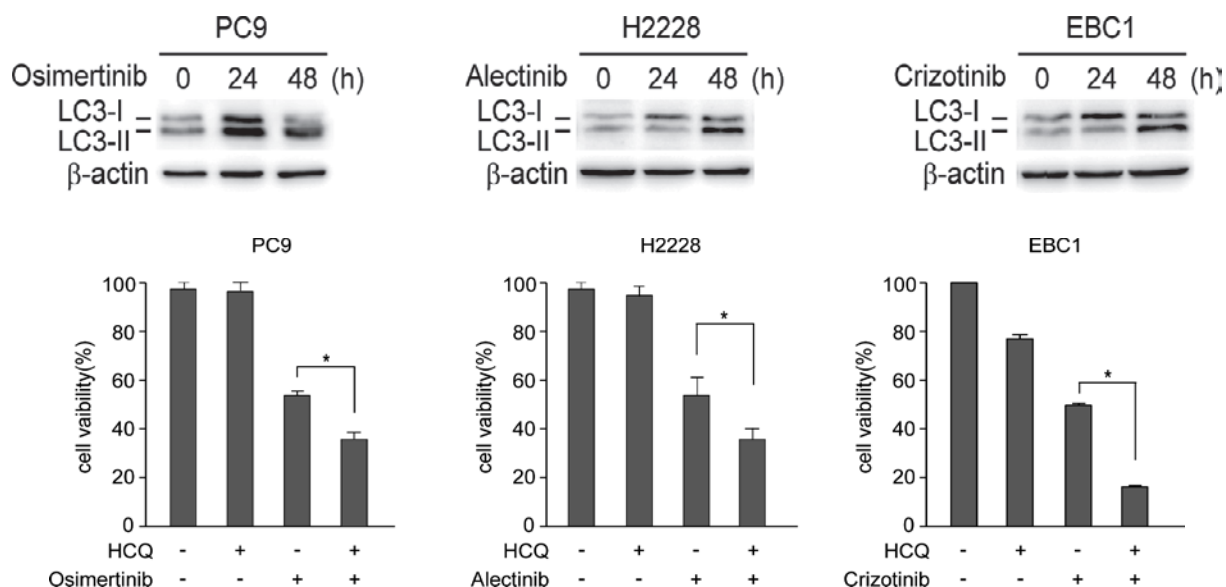


図 3

たオートファゴソームの形成が観察された。

図 2 各肺癌培養細胞株に、分子標的薬を投与 24, 48 時間後の細胞抽出液を Immuno Blot 法にて解析した。結果、薬剤投与後にオートファジーのマーカー分子 LC3-II の増加が観察された。

図 3 各肺癌培養細胞株に、各分子標的薬とヒドロキシクロロキン (HCQ) 投与。48 時間後の細胞の生存率を MTT assay にて測定した。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はありません。

文 献

1. Ohsumi Y: Historical landmarks of autophagy research. *Cell Res* 2014; 24: 9-23, doi: 10.1038/cr.2013.169.
2. White E: Deconvoluting the context-dependent role for autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2012; 12: 401-410, doi: 10.1038/nrc3262.

3. Levy JMM, Towers CG, Thorburn A: Targeting autophagy in cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 528-542, doi: 10.1038/nrc.2017.53.
4. Kinsey CG, Camolotto SA, Boespflug AM, et al: Protective autophagy elicited by RAF → MEK → ERK inhibition suggests a treatment strategy for RAS-driven cancers. *Nat Med* 2019; 25: 620-627, doi: 10.1038/s41591-019-0367-9.
5. Bryant KL, Stalneck CA, Zeitouni D, et al: Combination of ERK and autophagy inhibition as a treatment approach for pancreatic cancer. *Nat Med* 2019; 25: 628-640, doi: 10.1038/s41591-019-0368-8.

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。