

論文内容要旨

論文題目

古典的利尿薬スピロラク톤のがん細胞でのサバイビン発現の減少を介した非 DNA 損傷性抗がん剤との併用効果の検討

責任講座：内科学第二（臨床腫瘍学）講座
氏名：佐野町友美

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】

本邦でがんは死因の第一位で、中でも非小細胞肺癌、膵癌及び膠芽腫は予後不良である。それら治療薬として上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤のオシメルチニブ（OSI）やゲムシタビン（GEM）が使用されるが、薬剤耐性のためその効果は限定的で、治療効果を高める戦略の開発が望まれている。腫瘍関連合併症の治療薬としても用いられる古典的利尿薬スピロラク톤（SPL）は、DNA 修復の阻害により DNA 損傷性抗がん剤の効果を高める事が報告され、既存薬を別の適応症に用いるドラッグ・リポジショニングの観点からも重要な治療候補薬と考えられるが、OSI や GEM 等の DNA 非損傷性抗がん剤への併用効果は不明であった。そこで本研究では、上記のがん種において、SPL の OSI と GEM への併用効果とその機序を検討した。

【方法】

非小細胞肺癌（A549, PC-9, OSI 耐性亜株；PC-9-OR）、膵癌（PANC-1）及び膠芽腫（GS-Y01）のがん細胞とがん幹細胞、並びに非がん細胞（IMR-90）において、SPL の抗がん効果と OSI と GEM への併用効果を細胞生存アッセイで検討した。また抗アポトーシス分子サバイビンの OSI や GEM 感受性への関与が報告されているので、SPL によるがん細胞とがん幹細胞のサバイビン蛋白発現への影響をイムノブロットティングで検討した。更に SPL のサバイビン蛋白質発現制御機構を明らかにするために、SPL のサバイビン mRNA 発現と蛋白質分解への影響を逆転写 PCR とプロテアソーム阻害剤 MG132 を用いて検討した。またそれら細胞でのサバイビンの OSI や GEM への感受性への寄与をサバイビン転写抑制薬 YM155 やサバイビン siRNA を用いて検討した。最後に A549 皮下移植腫瘍を用いて SPL と OSI の生体内での併用効果を検討した。

【結果】

SPL は非がん細胞に毒性のない濃度で、非小細胞肺癌、膵癌及び膠芽腫のがん細胞とがん幹細胞の細胞増殖を抑制し、OSI と GEM に対する感受性を高めた。また、SPL はそれらががん細胞とがん幹細胞のサバイビン発現を低下させた。SPL はサバイビン mRNA の発現を減弱させ MG132 は SPL によるサバイビン発現の低下を部分的に回復させた。YM155 とサバイビン siRNA はがん細胞の OSI と GEM に対する感受性を高めた。更に、マウス生体内において SPL と OSI の併用は明らかな副作用なしに腫瘍増殖を有意に抑制した。

【結論】

SPL は少なくとも部分的にはサバイビンの mRNA と蛋白質安定性制御の両レベルでの発現抑制を介してがん細胞を非 DNA 損傷性抗がん剤に対し化学増感する事が明らかになった。従って SPL は、DNA 損傷性抗がん剤・非 DNA 損傷性抗がん剤のいずれとも併用してもより高い抗がん効果を発揮する安全な併用候補薬であると考えられた。

2021 年 1 月 8 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

学位論文審査結果報告書

申請者氏名：佐野町友美

論文題目：古典的利尿薬スピロノラクトンによるがん細胞でのサバイビン発現の減少を介した非 DNA 損傷性抗がん剤の化学増感作用の併用効果の検討

審査委員：主審査委員

園田 順孝



副審査委員

本郷 誠治



副審査委員

土谷 順孝



審査終了日： 2021 年 1 月 8 日

【 論文 審査 結果 要 旨 】

申請者は予後不良疾患である膵癌、非小細胞肺癌、膠芽腫の予後改善を目的とし、従来の抗腫瘍薬との併用効果を期待できる薬剤の探索を試みた。薬剤の候補として、比較的容易に臨床への導入が可能なドラッグリポジショニングの観点から、古典的利尿薬であるスピロノラクトンを選択した。結果、膵癌細胞株、その幹細胞株あるいはオシメルチニブ耐性株、非小細胞肺癌細胞株、その幹細胞株、膠芽腫幹細胞株 いずれにおいても、スピロノラクトンと非 DNA 損傷性抗がん剤であるオシメルチニブ、ゲムスタビンの併用療法はコントロールと比較し有意に殺細胞効果が認められた。この効果は、スピロノラクトンのサバイビンの抑制が関与していることが明らかとなった。最後にヌードマウス皮下移植モデルを用いた実験において、スピロノラクトンとオシメルチニブの併用療法は非小細胞肺癌細胞株においてコントロールに比較し有意に抗腫瘍効果を認めた。以上より、スピロノラクトンは非 DNA 損傷性抗がん剤との併用において高い抗ガン効果を発揮する薬剤であることが明らかとなった。

修正点)

1. タイトルが化学増感作用となっていますが、スピロノラクトン単剤でも抗がん剤と同様の抗腫瘍効果が認められることから併用療法、あるいは併用効果の方が望ましいと思います。

2. P10. 3.4 スピロノラクトンのマウス皮下腫瘍モデルにおける抗ガン効果とありますが、スピロノラクトンとオシメルチニブによるマウス皮下腫瘍モデルにおける併用効果ではないでしょうか？

(1, 200字以内)