

論文内容要旨

論文題目

子宮内膜癌のスルファサラジン併用療法ーグルタチオン産生経路に関する基礎研究ー

責任講座： 産科婦人科学 講座

氏 名： 仙道（高橋）可菜子

【内容要旨】（1,200 字以内）

【背景】抗酸化作用のあるグルタチオン（GSH）は、癌の治療抵抗性に関わる重要な分子のひとつである。GSH を構成するアミノ酸であるシステイン（Cys）は、xCT を介して細胞に取り込まれたシスチンから合成されるか、細胞内のメチオニンから trans-sulfuration 経路を介して合成される。本研究では、xCT を治療標的とすることが、子宮内膜癌の治療において有望な戦略となりうるかどうかを検討するとともに、その治療の有効性を予測できる因子を検討した。

【方法】子宮体部漿液性癌（USC）細胞株の USPC-1 と SPAC、類内膜癌（EmC）細胞株の HHUA、HEC1A、HEC59、HEC265 を用いた。USC 細胞株と EmC 細胞株の細胞内 GSH 濃度を比較し、xCT 阻害薬であるスルファサラジン（SAS）の IC₅₀ 値を測定した。続いて、シスプラチン（CDDP）と SAS 投与による細胞増殖能への効果を検討した。CDDP と SAS 併用による効果は USPC-1 の異種移植モデルでも検討を行った。次に、CDDP と SAS 投与による細胞死について検討した。細胞内 GSH 濃度を低下させることによる効果を検討するため、ブチオニフルフォキシミン（BSO）による子宮内膜癌細胞株の GSH 濃度に対する効果と CDDP との併用による効果を検討した。また、GSH 産生経路に関連するタンパク質発現を評価した。

【結果】USC 細胞株は EmC 細胞株に比べ細胞内 GSH 濃度が高く、SAS の IC₅₀ が低かった。USC 細胞株では SAS 処理により細胞内 GSH レベルが有意に低下し、CDDP と SAS を併用投与すると、CDDP 単剤または SAS 単剤と比較して有意に細胞増殖が阻害された。CDDP と SAS の併用投与による腫瘍増殖抑制の傾向は異種移植モデルでも確認された。一方、EmC 細胞株では SAS 処理で細胞内 GSH レベルは低下せず、CDDP と SAS の併用による有効性を認めなかった。USC 細胞株において CDDP と SAS を併用すると、細胞内に ROS が蓄積し、アポトーシスが誘導されていた。BSO 処理により USC 細胞株および EmC 細胞株の細胞内 GSH レベルは低下し、CDDP との併用で細胞増殖抑制効果を認めた。USC 細胞株は、xCT の発現が高く、trans-sulfuration 経路の酵素であるシスタチオニンガンマリアーゼ（CGL）の発現が低かった。一方、EmC 細胞株は、CGL が高発現または xCT が低発現であった。

【結論】USC 細胞株において SAS は CDDP の抗腫瘍効果を増強する。xCT および CGL の発現は、SAS の有効性のマーカーおよび治療のための臨床的なバイオマーカーとなる可能性がある。GSH 合成経路に基づくアプローチにより治療対象を選択することで、SAS が子宮内膜癌における GSH 関連の治療抵抗性の治療選択となり得ることを示唆している。

2021年 1月 15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：^(仙臺)高橋 可菜子

論文題目：

子宮内膜癌のスルファサラジン併用療法—グルタチオン産生経路に関する基礎研究—

審査委員：主審査委員 鈴木 民夫

副審査委員 内藤 輝

副審査委員 高木理影

審査終了日： 2021年 1月 8日

【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

子宮内膜癌のサブタイプの1つである子宮体部漿液性癌 (USC) は、エストロゲン非依存性 Type2 の子宮内膜癌の中で、最も頻度が高く、そして、再発率も高く、その結果、5年生存率は 21~55%と予後が悪い。そこで、USC の予後改善のためには、化学療法でキードラッグとして用いられるシスプラチン (CDDP) への USC の治療抵抗性を克服することが大きなテーマになっている。本研究では、その一環として、細胞内グルタチオン (GSH) 濃度に着目し、GSH 合成に寄与するグルタミン酸・シスチントランスポーターである xCT を阻害するスルファサラジン (SAS) が、子宮内膜癌に対する CDDP の有効性を高め有望な治療戦略となりうるかどうか、そして、その治療の有効性を予測できる因子について検討した研究である。

方法としては、USC 細胞株の USPC-1 と SPAC、類内膜癌 (EmC) 細胞株の HHUA、HEC1A、HEC59、HEC265 を用い、細胞内 GSH 濃度を比較するとともに、シスプラチン (CDDP) と SAS の細胞増殖能への効果を検討し、その結果を USPC-1 の異種移植モデルでも確認した。また、細胞内 GSH 濃度を低下させる各種阻害薬の効果も検討した。

その結果、USC 細胞株は EmC 細胞株に比べ細胞内 GSH 濃度が高く、CDDP と SAS の併用投与により有意な腫瘍増殖抑制が認められ、それは異種移植モデルでも確認された。一方、EmC 細胞株では SAS 処理で細胞内 GSH レベルは低下せず、SAS の併用による効果の増強は認めなかった。また、USC 細胞株は、xCT の発現が高く、trans-sulfurtaion 経路の酵素であるシスタチオニンガンマリアーゼ (CGL) の発現が低かった。一方、EmC 細胞株は、CGL が高発現し、xCT は低発現であった。以上より、CDDP への SAS 併用は USC では効果増加が認められた。また、xCT および CGL の発現は、SAS の有効性の臨床的なバイオマーカーとなる可能性があることを示唆した。

本研究は、USC の化学療法において、SAS の併用が CDDP の効果増強につながることを示す基礎研究として、臨床への応用につながることを期待される有用な研究である。今後、実際の臨床応用に向けては、in-vitro 実験と異種異変モデルにおける SASP 抗腫瘍効果発現機序に関する異同を含むいくつかの問題点の克服が必要であるが、その可能性を示した点が新知見と言える。博士 (医学) の学位に値すると判断した。