

論 文 内 容 要 旨

題目 Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate transportation

(モノカルボン酸輸送の阻害による骨髄腫細胞およびその前駆細胞の効率的な傷害)

著者 Derek James Hanson, Shingen Nakamura, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Daisuke Tsuji, Kohji Itoh, Takeshi Harada, Kazuki Horikawa, Jumpei Teramachi, Hirokazu Miki, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe

平成 27 年 Oncotarget に掲載予定

内容要旨

癌細胞では通常酸素状態においても解糖系が亢進し乳酸産生が増加している。癌細胞は monocarboxylate transporter (MCT)により乳酸を細胞外に排出し、細胞内 pH (pHi)の酸性化を防ぎ至適な細胞内代謝環境を形成している。多発性骨髄腫(multiple myeloma; MM)は未だ治癒のもたらされない難治造血器腫瘍であるが、MM の薬剤耐性を克服し得る新規治療法開発のために、MM 細胞やその前駆細胞をも傷害し得る腫瘍細胞の代謝を標的とした新規機序の治療の開発に向けた基礎検討を行った。

乳酸の細胞外輸送に関わる MCT のアイソフォームである MCT1 と MCT4 およびこれらのシャペロン分子として機能する CD147 は検討したすべての MM 細胞に、また MCT2 はほとんどの MM 細胞に構成的に発現しており、MM 細胞は正常細胞に比べ多量に乳酸を排出していた。MCT1、MCT2 および MCT4 遺伝子の発現を siRNA を用いノックダウンすると、それぞれ単独では部分的な細胞外乳酸排出の抑制と pHi の低下、ならびに細胞死の誘導がみられた。また、MCT1/2 阻害薬の AR-C155858 と MCT4 のノックダウンの併用や汎 MCT 阻害薬の α -cyano-4-hydroxy cinnamate (CHC)を用い、MM 細胞の MCT1、MCT2 および MCT4 のすべての作用を抑制すると、著明な細胞外乳酸排出の抑制と pHi の低下、ならびに細胞死の誘導がみられた。乳酸産生促進作用を有する糖尿病薬の metformin の併用下でも CHC は MM 細胞からの乳酸排出を強力に抑制しており、CHC と metformin の併用は協調的に MM 細胞の pHi を低下させ、同時に ATP 産生を抑制し細胞死を誘導した。このよ

様式(8)

うな CHC による MM 細胞の pHi 低下および細胞死誘導作用は酸性環境により顕著であった。また、CHC は、MM 細胞の解糖系の亢進に必須の hexokinase II の発現を抑制し、MM 細胞の中でもより解糖系活性の高い薬剤抵抗性分画である side population を効率よく傷害し、MM 細胞の自己複製能の指標であるコロニー形成能も抑制した。骨髄間質細胞が産生する stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) は MM 細胞を骨髄ニッチに集積させ治療抵抗性を惹起させるが、CHC は SDF-1 の受容体である CXCR4 の MM 細胞での発現を抑制し、SDF-1 による MM 細胞の走化を抑制した。

これらの結果から、MM 細胞の生存・増殖は解糖系への依存度が高いが、MM 細胞の MCT1、MCT2 および MCT4 の同時阻害により解糖系で産生される乳酸の細胞外排出を抑制すると MM 細胞の pHi が低下し MM 細胞が容易に死滅することが明らかになった。また、乳酸排出の抑制は MM 細胞の解糖系の維持に必須の hexokinase II の発現や骨髄内腫瘍ニッチへの MM 細胞の集積に重要な SDF-1-CXCR4 axis を抑制し、薬剤耐性分画である side population や自己複製能を有する MM 前駆細胞も傷害しうることが示された。従って、MCT の抑制は MM 細胞に特異性の高い、薬剤耐性を克服しうる新規抗腫瘍薬の候補になると考えられた。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1259号	氏名	Derek James Hanson
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 二川 健 副査 片桐 豊雅		

題目 Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate transportation
 (モノカルボン酸輸送の阻害による骨髄腫細胞およびその前駆細胞の効率的な傷害)

著者 Derek James Hanson, Shingen Nakamura, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Asuka Oda, Daisuke Tsuji, Kohji Itoh, Takeshi Harada, Kazuki Horikawa, Jumpei Teramachi, Hirokazu Miki, Toshio Matsumoto and Masahiro Abe
 平成 27 年発行 Oncotarget に掲載予定
 (主任教授 安倍 正博)

要旨 癌細胞では通常酸素状態においても解糖系が亢進し乳酸産生が増加しているが、癌細胞は monocarboxylate transporter (MCT)により乳酸を細胞外に排出することで細胞内 pH (pHi)の酸性化を防ぎ至適な細胞内代謝環境を形成している。申請者は、未だ治癒のもたらされない難治造血器腫瘍である多発性骨髄腫(MM)を対象に、MM 細胞の MCT アイソフォームの発現、および各種 MCT アイソフォームの阻害による MM 細胞の乳酸排出、pHi、エネルギー産生や生存に及ぼす影響を検討した。得られた結果は以下の通りである。

1. MCT アイソフォームの中で MCT1 および MCT4 遺伝子は MM 細胞のすべてに、MCT2 遺伝子はその大部分に発現しており、MM 細胞は多量に乳酸を排出していた。

2. *MCT1*、*MCT2* および *MCT4* 遺伝子の単独の発現抑制では部分的であったが、汎 MCT 阻害薬 α -cyano-4-hydroxy cinnamate (CHC)により著明な MM 細胞の細胞外乳酸排出の抑制と pHi の低下、ならびに細胞死の誘導がみられた。この CHC の作用は metformin による乳酸産生促進下でさらに増強された。
3. CHC は、MM 細胞の hexokinase II の発現を抑制し、MM 細胞の side population を効率よく傷害し、コロニー形成能も抑制した。
4. CHC は stromal cell-derived factor-1 (SDF-1)の受容体である CXCR4 の MM 細胞での発現を抑制し、MM 細胞の SDF-1 による走化を抑制した。

以上より、MCT の阻害による乳酸排出の抑制は、hexokinase II の発現や SDF-1-CXCR4 axis を抑制し、薬剤耐性分画である side population や自己複製能を有する MM 前駆細胞をも傷害しうることから、MM に対する新規抗腫瘍戦略の候補になることが示された。本研究は、MM の病態解明とその代謝を標的とした新規治療法の開発に寄与するものと考えられ、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。