

論文の要約

報告番号	① 乙 医 第 1259 号	氏名	Derek James Hanson
学位論文題目	Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by blockade of monocarboxylate transportatio		
論文の要約			
<p>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により細胞内 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 (MM)は未だ治療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。MCT のアイソフォームで 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が、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。このような CHC の MM 細胞の pHi 低下および細胞死誘導作用は酸性環境でより顕著であった。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、MCT の阻害による乳酸排出の抑制は、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 前駆細胞をも傷害しうる、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。</p>			