

A Novel mTOR Inhibitor Anthracimycin for the Treatment of Human Hepatocellular Carcinoma

著者	林 智之
著者別表示	Hayashi Tomoyuki
雑誌名	博士論文要旨Abstract
学位授与番号	13301甲第4593号
学位名	博士（医学）
学位授与年月日	2017-09-26
URL	http://hdl.handle.net/2297/00049647

doi: 10.21873/anticancerres.11706



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 113 号 氏名 林 智之

論文審査担当者 主査 太田 哲生

副査 原田 憲一

源 利成

学位請求論文

題 名 A novel mTOR inhibitor anthracimycin for the treatment of human hepatocellular carcinoma

掲載雑誌名 Anticancer Research 第 37 巻第 7 号 3397 頁～3403 頁
平成 29 年 7 月掲載

近年、肝細胞癌は癌幹細胞と呼ばれる幹細胞の特徴を有する細胞のサブセットにより制御されることがわかっている。癌幹細胞は細胞傷害性抗癌剤に対し抵抗性を示すため、肝細胞癌の根絶のための重要な標的であると考えられている。Anthracimycin は *Streptomyces* の NITE P-769 株より抽出した抗菌作用を有する新規化合物である。本研究では Anthracimycin の、肝細胞癌の増殖に与える影響と、化学療法の抵抗性への影響について、5-FU と比較検討を行った。

Anthracimycin の肝癌細胞株 Huh1、Huh7、SK-Hep-1 細胞に対する IC₅₀ はそれぞれ 2.5 µg/ml, 2.8 µg/ml, 3.0 µg/ml であった。また Anthracimycin は 2.5 µg/ml の濃度で著しく細胞遊走能を抑制、Annexin V 陽性細胞の増加が認められた。興味深いことに、5-FU (2.5 µg/ml) は、EpCAM 陽性細胞の増加、EPCAM, SOX9 の遺伝子発現亢進をもたらしたが、Anthracimycin (2.5 µg/ml) ではそのような影響が認められなかった。SK-Hep-1 細胞 (p53 wild) を用いた検討では 5-FU は用量依存性に p21 の誘導をきたしたが、Anthracimycin ではそのような誘導が認められず、Anthracimycin は DNA 損傷応答と関係なく抗癌作用を発揮していると考えられた。そこで、Anthracimycin がどのようなシグナル伝達系に影響を与えるかについて検討を行ったところ、Anthracimycin は用量依存性に p70 S6 kinase のリン酸化を抑制していることが判明した。Anthracimycin の抗腫瘍効果とリン酸化 mTOR 蛋白量との相関を 6 種の肝細胞癌細胞の IC₅₀ および Western blot で評価したところ、統計的に有意な負の相関が認められた。以上の成績より、放線菌由来新規抗菌物質 Anthracimycin は mTOR 阻害作用を有する化合物である可能性があり、しかも薬剤負荷により抗癌剤抵抗性としての幹細胞マーカーである EpCAM の発現増強も認めなかったことより、mTOR 活性の亢進している肝細胞癌に対してより効果的な抗腫瘍効果を発揮する可能性のある薬剤であることが示唆された。

本研究において、放線菌由来の化合物である Anthracimycin に mTOR 阻害作用を介しての抗腫瘍効果がある可能性をはじめ指摘した点が高く評価され、しかも本研究は難治な進行肝細胞癌の創薬に繋がる可能性が高い基礎研究であることより、本学の学位授与に値するものと判断された。