

論 文 要 旨

Targeting metabolic reprogramming to overcome drug resistance in advanced bladder cancer: insights from gemcitabine- and cisplatin-resistant models

【 進行膀胱癌における薬剤耐性を克服するための代謝リプログラミングの標的 :
ゲムシタビンおよびシスプラチン耐性モデルからの知見 】

川原 一朗

【序論及び目的】

ゲムシタビンとシスプラチン (GC) 併用化学療法は、切除不可能または転移性の進行膀胱癌 (BC) の主要な治療法である。しかし、多くの場合、この治療に対する耐性が発生する。一方、薬剤耐性のメカニズムの一つに代謝リプログラミングが関与していることが分かっている。そこで、本研究では、ゲムシタビンおよびシスプラチン耐性細胞における代謝変化を解析し、代謝リプログラミングの標的が新しい治療戦略に成りうるか調べることを目的とした。

【材料及び方法】

はじめに、*in vitro* および *in vivo* を用いてゲムシタビン耐性株およびシスプラチン耐性株の樹立を行った。次にゲムシタビンおよびシスプラチン耐性細胞株を用いて、メタボロミクス解析を実施した。これらの結果を元に標的遺伝子を抽出し、*si*-RNA や阻害剤を用いて機能喪失実験などを *in vitro* および *in vivo* で行った。

【結 果】

親細胞と比較してゲムシタビン耐性細胞でのホスホグリセリン酸デヒドロゲナーゼ (PHGDH) 発現の増加が明らかになった。また、低酸素誘導因子 1 α (HIF1 α) を介したイソクエン酸デヒドロゲナーゼ 2 (IDH2) の発現亢進が TCA サイクルを刺激することが示された。更にゲムシタビン耐性細胞では、フマル酸の増加がプロリルヒドロキシラーゼドメイン含有タンパク質 2 (PHD2) を抑制し、HIF1 α の安定化を引き起こした。PHGDH のノックダウンや阻害は、親株および耐性株細胞の増殖、移動、浸潤を抑制した。一方、シスプラチン耐性細胞は脂肪酸代謝が亢進しており、その原因としてチロシンキナーゼの下流遺伝子である脂肪酸合成酵素 (FASN) の亢進が示唆された。FGFR チロシンキナーゼ阻害剤であるエルダフィチニブは FASN を介して脂肪酸代謝を抑制し、同時に HIF1 α の発現を抑制することが分かった。更に PHGDH 阻害剤とエルダフィチニブの併用治療は、*in vitro* および *in vivo* において、腫瘍細胞のアポトーシスを介して増殖を協力的に抑制した。

【結論及び考察】

ゲムシタビンおよびシスプラチン耐性膀胱癌に対する新たなメカニズムを解明することができた。更に PHGDH および脂肪酸代謝経路の標的化は、ゲムシタビンおよびシスプラチン耐性膀胱癌に対する有望な治療アプローチであることが示唆された。 (Molecular Oncology IN PRESS)