ANL Secondary Publication

クロロキンによるオートファジー抑制は上咽頭癌における化学療法の効果を高める

Inhibition of autophagy by chloroquine makes chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma more efficient

阿河 知巳, 遠藤 一平, 辻 亮*, 阿河 光治, 喜多万紀子, 上野 貴雄, 中西 庸介, 波多野 都, 近藤 悟, 杉本 寿史, 脇坂 尚宏, 吉崎 智一

Tomomi Aga, Kazuhira Endo, Akira Tsuji*, Mitsuharu Aga, Makiko Moriyama-Kita, Takayoshi Ueno, Yosuke Nakanishi, Miyako Hatano, Satoru Kondo, Hisashi Sugimoto, Naohiro Wakisaka, Tomokazu Yoshizaki

Division of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, Japan

*Division of Otolaryngology, Toyama City Hospital, Toyama, Japan

Auris Nasus Larynx 2019 ; 46(3) : 443-450.

DOI : <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.10.013>

はじめに：白金製剤を使用した化学療法と放射線療法の組み合わせは、高頻度に転移し、化学放射線感受性のある局所進行上咽頭癌の標準治療である。しかし、再発または遠隔転移を伴う上咽頭癌患者の予後は依然として不良である。外科的アプローチや再照射はほとんど効果がなく、化学療法の役割は非常に重要であり、化学療法感受性を改善させる方法を見つけることが重要である。オートファジーが癌の進行を促進または抑制させることが示唆されているが、オートファジーが上咽頭癌において、抗癌剤の作用を増強させるのか阻害するのかまだ明らかになっていない。われわれは、上咽頭癌におけるオートファジーの役割を明確にし、オートファジーをターゲットとする新しい治療戦略の可能性を探った。

対象と方法：上咽頭癌組織と上咽頭癌細胞株を用いて、オートファジーと化学療法の関係を調べた。化学療法1コース目前後の上咽頭癌患者25例の生検組織における免疫組織染色で、オートファジーのマーカーである Beclin 1 および微小管関連タンパク質 light chain 3 (LC3) の発現を調べた。さらに、化学療法におけるオートファジー抑制の効果を調べるために、上咽頭癌細胞株である C666-1 細胞をシスプラチン (CDDP) 単独、オートファジー抑制剤であるクロロキン (CQ) 単独、CDDP+CQ 併用で培養した。

結果：

1. 上咽頭癌組織標本における検討

上咽頭癌患者の検体組織標本において、化学療法後に Beclin 1 の発現が優位に増加した ($P < 0.013$)。LC3 に関しては、有意差はなかったが、化学療法後で発現増強傾向を認めた。

2. 上咽頭癌細胞株における検討

シスプラチン単独群で Beclin 1 蛋白発現が増強した。また、CQ5 μ M では Beclin 1 蛋白の発現は低下しなかったが、CDDP+CQ 併用で Beclin 1 蛋白発現は低下した。LC3 については、LC3-I は変わりなかったが、LC3-II はクロロキンの濃度増加とともに発現が増強した (図1 : Fig. 3A, 図2 : Fig. 3B)。細胞生存率に関しては、CDDP 単独よりも CDDP+CQ 併用で細胞生存率の低下を認めた (図3 : Fig. 3C)。

考察：上咽頭癌において、化学療法により、オートファジーを活性化させ、CDDP の DNA 傷害による細胞死に抵抗していることが考えられた。また、CQ でオートファジーを抑制することで、抗癌剤の効果増強を認め、オートファジーをコントロールすることが、上咽頭癌治療の新しい戦略となることが示唆された。

図 1 (Fig. 3A) Expression of Beclin1 and LC3 in NPC cells by Western blot analysis

図 2 (Fig. 3B) Quantitation of Beclin1 protein level

図 3 (Fig. 3C) CellTiter 96® AQueous One Solution Cell Proliferation Assay of cell viability. Effects of autophagy inhibited by chloroquine in C666-1 cells. **P*<0.05