

Ammonium tetrathiomolybdate enhances the antitumor effect of cisplatin via the suppression of ATPase copper transporting beta in head and neck squamous cell carcinoma

岡山大学病院 口腔外科 口腔顎顔面外科部門 竜門 省二

Ryumon S, Okui T, Kunisada Y, Kishimoto K, Shimo T, Hasegawa H, Ibaragi S, Akiyama K, Thu Ha NT, Monsur Hassan NM, Sasaki A. *Oncology Reports*. 2019; 42(6):2611-2621.

論文概要：

シスプラチン(CDDP)は、頭頸部扁平上皮癌(HNSCC)治療に頻用される抗腫瘍薬である。HNSCC患者は通常、CDDPによる化学療法に良好な反応を示すが、進行例では耐性を示す症例が増加する。耐性のメカニズムの一つに癌細胞内CDDP濃度の減少が関与し、CDDPの細胞内への取込み抑制や細胞外への排出増加によって誘導される。銅トランスポーターであるATP7Bは癌細胞からのCDDP排出に関連する。我々は、銅トランスポーターの発現が血清銅濃度と密接に関係することに着目し、銅キレート剤であるテトラチオモリブデン酸アンモニウム(TM)を使用して、血清銅のキレート作用がHNSCCのATP7B発現を調整し、CDDPの抗腫瘍効果を増強することを明らかにした。

HSC-3にCDDPとTMを投与して、WB法やフローサイトメトリーによる表現系の検討、CDDP濃度測定、細胞増殖能を検討した。HNSCC骨破壊マウスモデルを作製し、X-ray, 免疫組織染色を実施した。A431CDDP耐性株を使用し、耐性株に対するTMの効果をWB法にて評価した。

TMはHSC-3のATP7Bの発現を減少、細胞内CDDP濃度を増加、CDDPのアポトーシス誘導能を増強して細胞増殖能を抑制した。CDDPとTMの併用投与はCDDP単独投与と比較して癌骨破壊を有意に抑制した。A431CDDP耐性株では親株と比較してATP7Bが強発現しCDDPとTMの併用投与はCDDP耐性株においても細胞死を誘導した。

本研究はTMがHNSCCにおけるATP7Bの発現抑制を介してCDDPの抗腫瘍効果を増強する可能性を示した。また、CDDP耐性はATP7Bを介したCDDPの細胞外排出に起因することを示し、TMの投与がそれを抑制する可能性を示した。これはCDDP耐性を持つがん腫への新たなアプローチになることが示唆された。

2015年3月 岡山大学歯学部歯学科 卒業

2015年4月 岡山大学病院卒後臨床研修センター歯科研修部門

2016年4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 口腔顎顔面外科学分野 大学博士課程

2020年3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 修了, 博士(歯学)

2020年4月 岡山大学病院 口腔顎顔面外科学分野 医員

現在に至る