

# オートファジー阻害薬

*Autophagy inhibitors*

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学准教授

猪阪 善隆 *Yoshitaka Isaka*

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学

木村 友則 *Tomonori Kimura*

大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 医学部講師

高畠 義嗣 *Yoshitsugu Takabatake*

## Key words

オートファジー, リソソーム, chloroquine, 腎障害

## Summary

癌細胞はその進展の過程で、低酸素、低栄養状態などのストレスに曝露される。また、エネルギー源として解糖系に依存しているため、正常の細胞に比べると大量の糖を必要とする。オートファジーは発癌に対して抑制性に作用する一方、癌細胞は化学療法や放射線療法による細胞死を回避するための手段としてオートファジーを亢

進させることがある。後者の観点から、化学療法などに chloroquine などのオートファジー阻害薬を併用する臨床試験が行われており、一定の効果が得られている。しかし、オートファジー阻害薬は、癌細胞においては化学療法と併用することにより抗癌治療効果を高めるが<sup>1</sup>、腎尿管細胞においては薬剤性腎障害を増強する可能性がある。

## はじめに

真核生物は、生命活動を維持するために「自己の細胞質構成成分をリソソームの酸性コンパートメント内で分解するシステム」としてオートファジー-リソソーム系を有している<sup>1)2)</sup>。オートファジーは飢餓時に強く誘導され、エネルギー産生やタンパク質合成のために細胞内のタンパク質やオルガネラを分解し、アミノ酸などを供給している。この分解産物は、生合成経路に向かったり、アデノシン三リン酸

(adenosine triphosphate ; ATP) の産生に利用されたりして細胞の生存を可能とするため、ストレス下でもオートファジーが誘導される<sup>3)</sup>。オートファジーは正常細胞の恒常性維持に必要であるが、癌などの病態の発症・進展にも寄与する。ある種の癌ではオートファジーの制御異常が起きており、オートファジーは発癌性形質転換の過程にも関与する。一般的に、オートファジーは発癌性形質転換に対しては抑制性に作用する一方、癌細胞が進展するための栄養補給機構あるいは細胞死か

らの防御機構としても作用し<sup>3)-5)</sup>、癌細胞の生存を助長する。このように、オートファジーは癌に対しては二面性を有するが、後者の観点からオートファジー阻害薬は治療標的となりうる。

## I 発癌抑制因子としてのオートファジー

オートファジー関連遺伝子 *Beclin 1* は、*Bcl-2* との結合能を有する癌抑制遺伝子としても同定されており<sup>6)</sup>、乳癌、卵巣腫瘍、前立腺癌では高頻度で *Beclin 1*