

論文内容の要旨

報告番号		氏名	中嶋千恵
Expression of cytosolic malic enzyme (ME1) is associated with disease progression in human oral squamous cell carcinoma			
ME1発現はヒト口腔扁平上皮癌の進行と関連する。			

論文内容の要旨

がん細胞が解糖系から乳酸発酵に依存したエネルギー代謝を有することは Warburg 効果として知られるが、グルタミンはグルコースとともに Warburg 効果に利用されるエネルギー源として注目されている。Malic enzyme は、TCA 回路に入りリンゴ酸に変換されたグルタミンから解糖系を迂回することなく直接ピルビン酸を生成する酵素で、3 種のアイソザイムが知られている。Malic enzyme 1 (ME1)は、細胞質に存在し、代謝調節因子として解糖系、TCA 回路に関与するとともに、NADPH 産生、グルタミン代謝等にも関わる多機能タンパクである。生理的状态では発現・活性は見られないが、種々のがんにおける過剰発現が報告され口腔扁平上皮癌では約 60%に認めるとされる。

今回 119 例の口腔扁平上皮癌(OSCC)に対し免疫染色による発現を調べたところ、57 例(48%)に中等度から強度発現を認め、臨床病理学的には T 因子、N 因子、ステージ、組織グレードと相関を認めた。また予後の明らかな 37 例において、中等度または強度発現症例は発現の弱い症例に比べ予後不良であった。

ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 HSC3 を用いた検討では、ME1 ノックダウンまたは ME1 活性阻害剤であるランタニドによる活性阻害により癌細胞の増殖・浸潤は阻害され、上皮間葉転換が抑制された。また ME1 ノックダウンによりエネルギー代謝経路は解糖系・乳酸発酵から、ミトコンドリアにおける酸化的リン酸化に移行し、酸化ストレスは増加し細胞内レドックスは酸化に変化した。

HSC3 細胞を用いたヌードマウス皮下腫瘍モデルによる検討では、ランタニドの投与は腫瘍増殖を抑制し、マウスの生存期間は延長した。

これらの結果より、ME1 は口腔扁平上皮癌の進行や予後に関連しており、治療標的としも有用と考えられた。