

乙 第 号

中嶋 千惠 学位請求論文

審 査 要 旨

奈 良 県 立 医 科 大 学

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	乙 第 号	氏 名	中嶋 千恵
論文審査担当者	委員長	教 授	北原 紘
	委 員	教 授	和中 明生
	委 員	教 授	國安 弘基
	(指導教員)		

主論文

Expression of cytosolic malic enzyme (ME1) is associated with disease progression in human oral squamous cell carcinoma

(和訳) ME 1 発現はヒト口腔扁平上皮癌の進行と関連する

Nakashima C^{1,2}, Yamamoto K², Fujiwara-Tani R¹, Luo Y^{1,3},
Matsushima S¹, Fujii K¹, Ohmori H¹, Sasahira T¹, Sasaki T¹,
Kitadai Y⁴, Kirita T², Kuniyasu H¹

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

Cancer Science, Epub ahead of print: 30 March 2018

論文審査の要旨

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、グルタミンの代謝物であるリンゴ酸から直接ピルビン酸を生成する酵素で、がんの進展への関与が注目されている。本研究では、malic enzyme の major isozyme である ME1 のヒト口腔扁平上皮癌における役割を検討した。

119 例の口腔扁平上皮癌 (OSCC) に対し免疫染色による ME1 の発現を調べたところ、57 例 (48%) に中等度から高度発現が見られ、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が認められた。また予後の明らかな 37 例において、中等度および高度発現症例は低発現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。さらに、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密接に関連しており口腔扁平上皮の予後マーカーとなりうるとともに、分子治療標的としても有用と考えられた。

参 考 论 文

1. Expression of long-chain fatty acid receptor GPR40 is associated with cancer progression in colorectal cancer: A retrospective study

CHIE NAKASHIMA¹, KISHI SHINGO¹, RINA FUJIWARA-TANI¹, YI LUO^{1,2},
ISAO KAWAHARA¹, KEI GOTO¹, TAKAMITSU SASAKI¹, KIYOMU FUJII¹,
HITOSHI OHMORI¹ and HIROKI KUNIYASU¹

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Key Laboratory of Neuroregeneration of Jiangsu and Ministry of Education,
Co-innovation Center of Neuroregeneration, Nantong University

ONCOLOGY LETTERS 15: 8641-8646, 2018

2. Pro-metastatic signaling of the trans fatty acid elaidic acid is associated with lipid rafts.

Kishi S¹, Fujiwara-Tani R¹, Luo Y², Kawahara I¹, Goto K¹, Fujii K¹, Ohmori H¹,
Nakashima C¹, Sasaki T¹, Kuniyasu H¹.

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Jiangsu Province Key Laboratory of Neuroregeneration,
Nantong University

Oncol Lett. 2018 Apr;15:4423-4426. doi: 10.3892/ol.2018.7817.

Epub 2018 Jan 17

3. NIPA-like domain containing 1 is a novel tumor-promoting factor in oral squamous cell carcinoma.

Sasahira T¹, Nishiguchi Y¹, Kurihara-Shimomura M^{1,2}, Nakashima C², Kuniyasu
H¹, Kirita T²

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

J Cancer Res Clin Oncol. 2018 May;144:875-882

doi: 10.1007/s00432-018-2612-x. Epub 2018 Feb 20.

4. Intermittent calorie restriction enhances epithelial-mesenchymal transition through the alteration of energy metabolism in a mouse tumor model.

Kusuoka O, Fujiwara-Tani R, Nakashima C, Fujii K, Ohmori H, Mori T, Kishi S, Miyagawa Y, Goto K, Kawahara I, Kuniyasu H.

Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

Int J Oncol. 2018 Feb;52:413-423. doi: 10.3892/ijco.2017.4229.

Epub 2017 Dec 18.

5. Zinc finger AN1-type containing 4 is a novel marker for predicting metastasis and poor prognosis in oral squamous cell carcinoma.

Kurihara-Shimomura M¹, Sasahira T², Nakamura H¹, Nakashima C¹, Kuniyasu H², Kirita T¹.

1 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

2 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

J Clin Pathol. 2018 May;71:436-441. doi: 10.1136/jclinpath-2017-204770. Epub

2017 Oct 26.

6. Pancreatic adenocarcinoma up-regulated factor has oncogenic functions in oral squamous cell carcinoma.Expression.

Sasahira T¹, Kurihara M^{1,2}, Nishiguchi Y¹, Nakashima C², Kirita T², Kuniyasu H¹.

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University.

2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

Histopathology. 2017 Mar;70:539-548. doi: 10.1111/his.13097.

Epub 2016 Dec 13.

7. LEM domain containing 1 promotes oral squamous cell carcinoma invasion and endothelial transmigration.

Sasahira T¹, Kurihara M^{1,2}, Nakashima C², Kirita T², Kuniyasu H¹.

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

Br J Cancer. 2016 Jun 28;115:52-8. doi: 10.1038/bjc.2016.167.

Epub 2016 Jun 9.

8. A comprehensive expression analysis of the MIA gene family in malignancies: MIA gene family members are novel, useful markers of esophageal, lung, and cervical squamous cell carcinoma.

Sasahira T¹, Kirita T², Nishiguchi Y¹, Kurihara M^{1,2}, Nakashima C², Bosserhoff AK³, Kuniyasu H¹.

1 Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

2 Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nara Medical University

3 Institute for Biochemistry, Friedrich-Alexander University

Oncotarget. 2016 May 24;7:31137-52. doi: 10.18632/oncotarget.9082.

9. HuD promotes progression of oral squamous cell carcinoma.

Sasahira T, Kurihara M, Yamamoto K, Ueda N, Nakashima C,

Matsushima S, Bhawal UK, Kirita T, Kuniyasu H.

Department of Molecular Pathology, Nara Medical University

Pathobiology. 2014;81:206-14. doi: 10.1159/000366022. Epub 2014 Sep 23.

10. 舌に生じた顆粒細胞腫の2例

中嶋 千恵, 山本 一彦, 村上 和宏, 寫岡 英起, 梶原 淳久, 桐田 忠昭

奈良県立医科大学 口腔外科学講座

日本口腔診断学会雑誌 19:142-145, 2006

以上、主論文に報告された研究成績は、口腔扁平上皮癌に関する治療の進歩に寄与するところが大きいと認める。

平成 30 年 8 月 7 日

学位審査委員長

耳鼻咽喉・頭頸部機能制

御医学

教授 北原 糺

学位審査委員

分子機能形態学

教授 和中 明生

学位審査委員（指導教員）

分子腫瘍病理学

教授 國安 弘基