

ブンネット ピヤナード 氏の学位論文審査の要旨

論文題目

Five-(Tetradecyloxy)-2-furoic Acid Alleviates Cholangiocarcinoma Growth by Inhibition of Cell-cycle Progression and Induction of Apoptosis

(5-(tetradecyloxy)-2-furoic acid (TOFA) は細胞周期阻害とアポトーシス誘導により胆管細胞癌の増殖を抑える)

胆管がんは世界中で問題となっている難治性がんであり、肝吸虫感染が一つの危険因子になることが知られている。特に、タイにおいては淡水魚類の生食を介して人口の約 10%にあたる 600~700 万人が肝吸虫 (*Opisthorchis viverrini*) に感染しており、毎年人口の約 1%が胆嚢・胆管がん で死亡するなど大きな社会問題となっている。申請者は、胆管がんの新たな治療戦略を探索する目的で、近年注目を集めているがん代謝、特に脂質生合成経路に注目し、胆管がんにおける代謝阻害と腫瘍増殖の関係を調べる研究を行なった。

アセチル CoA カルボキシラーゼ (acetyl-CoA carboxylase: ACC) はアセチル CoA からマロニル CoA を合成する酵素であり、脂肪酸合成における律速酵素として働く。ヒト胆管がんにおいては ACC の発現が認められ、また、正常組織と比べ腫瘍部において脂質の組成が変化しているという過去の報告をもとに、申請者は、ACC 阻害剤である TOFA (5-[tetradecyloxy]-2-furoic acid) が胆管がん細胞株 HuCCT1、KKU-055、KKU-213A の増殖に及ぼす影響を、in vitro および in vivo の実験系で調べた。MTT アッセイにより TOFA 存在下における胆管がん細胞株の細胞増殖を評価したところ、いずれの細胞株においても TOFA が濃度依存的・時間依存的に細胞増殖を抑制することが分かった。次に、Propidium Iodide (PI) 核染色を用いたフローサイトメトリーによる細胞周期解析を行ったところ、いずれの細胞株においても TOFA の投与により細胞周期に異常が生じることが分かり、HuCCT1 細胞および KKU-055 細胞では S 期の減少と G2/M 期の増加、KKU-213A 細胞では G1 期の増加が観察された。また、Western blot 解析において、細胞周期を正に制御する Cyclin B1 および Cyclin D1 は TOFA の投与によって発現が減少し、逆に、細胞周期を負に制御する p21 は TOFA により発現が増加することが全ての細胞株において示された。さらに、TOFA が細胞死に及ぼす影響を評価したところ、TOFA の投与により活性型の切断型 Caspase-3 が増加し、アネキシン V 陽性となるアポトーシス細胞が増加することが、KKU-055 細胞および KKU-213A 細胞において示された。最後に、KKU-213A 細胞を免疫不全マウスに移植し、in vivo における TOFA の抗がん作用を検証した。しかし、今回実験で用いた腹腔内投与条件においては TOFA の腫瘍抑制効果は確認できず、投与方法や投与量などについてさらなる検証が必要あることが示された。以上の結果から、胆管がん細胞株では脂質生合成経路がその増殖に必要であり、ACC 阻害剤 TOFA の投与により細胞増殖抑制や細胞死の誘導効果があることが示唆された。

審査では、1) ACC アイソフォームの種類と TOFA 作用の特異性、2) TOFA 以外の ACC 阻害剤の薬理作用、3) ACC 阻害剤がもたらす副作用についての考察、4) HuCCT1、KKU-055、KKU-213A 細胞の定常状態での細胞増殖能の違い、5) 実験に使用した TOFA のモル濃度、6) 肝吸虫感染から胆管がんの発症に至る機序、7) ACC 発現と胆管がんの予後の関係、8) TOFA による in vivo での ACC 阻害活性の有無、9) ACC 阻害剤と他の薬剤を組み合わせた併用療法による胆管がん治療の可能性、10) in vivo での治療実験における TOFA の投与方法と代謝経路、11) 正常細胞とがん細胞を比較した際の TOFA の作用特異性、12) TOFA による細胞増殖抑制効果と細胞周期・細胞死に関するデータとの乖離、などについて多くの質問がなされ、申請者からは概ね適切な回答や考察が得られた。

本研究は、胆管がんにおける脂質生合成の機能的重要性を示したものであり、今後の脂質代謝を標的とした新たな胆管がん治療戦略の一助となる可能性を示したという点で、学位の授与に値すると評価された。

審査委員長 シグナル・代謝医学担当教授

諸石 寿朗