

# 論文審査の要旨及び担当者

報告番号	(甲) 乙 第	号	氏 名	大 村 光 代
論文審査担当者	主 査	医化学	末 松 誠	
	薬理学	安 井 正 人	外科学	北 川 雄 光
	病理学	坂 元 亨 宇		
学力確認担当者：			審査委員長：安井 正人	
			試問日：平成27年 1月 5日	
( 論 文 審 査 の 要 旨 )				
論文題名：Impacts of CD44 knockdown in cancer cells on tumor and host metabolic systems revealed by quantitative imaging mass spectrometry (CD44ノックダウンがん細胞の異種移植モデルにおける腫瘍部と宿主組織の代謝システム変動：定量的質量分析イメージング法による解明)				
<p>がんの生存や化学療法感受性に関わる代謝物である還元型グルタチオン (GSH) の基質となるシステインの維持には、がん幹細胞マーカー分子であるCD44のシスチントランスポーター (xCT) の安定化が寄与することが知られているが、CD44/xCT系を標的とする治療が他の代謝経路の代償反応を齎す可能性は検証されていない。本論文では、CD44をノックダウンしたがん細胞株を脾臓に移植後、肝転移腫瘍部および宿主肝組織部の代謝物含量を定量的に解析できる顕微質量イメージング法により検討を行い、CD44の発現抑制により腫瘍部の代謝変動のみならず宿主肝組織にも影響が現れること、また宿主組織のない<i>in vitro</i>の培養系における代謝物変動の比較によって、がん細胞はCD44/xCT経路が遮断されると再メチル化回路の代謝物を増加させる代償機転が作動すること、また同回路の直下にある含硫基転移経路を阻害してGSHやシステイン由来の過硫化物を低下させると細胞死が促進することが明らかとなった。</p> <p>審査では、まず臨床研究を想定してxCT阻害剤単独使用のがん細胞抑制効果について議論がなされた。これに対し、xCTの機能抑制でもメチオニン摂取能が高ければチオール供給の代償機転として働き細胞死が抑制される可能性がある旨回答がなされた。また、今回示されたCD44を介した腫瘍組織と周囲の宿主組織との代謝相互作用において、がんが実際に肝実質に供給しているものは何かとの質問があった。これに対して腫瘍部から宿主組織へのグルタミン酸の供給が重要であり、CD44発現を抑制した際に宿主側のエネルギーチャージが低下する機序の一つとして、宿主側のグルタミノリシスが低下する可能性があるとの回答があった。次に、光学画像と質量分析画像の解析に際し、担がん肝組織で腫瘍部と宿主組織でどの程度明瞭にデータの分離が可能かについて質問がなされ、同一切片のデータ収集が可能である旨回答がなされた。また腫瘍部と肝実質部それぞれでの代謝物の不均一性について質問され、既報に示した如く腫瘍増大部では周辺部にGSHが高く、中心部に乳酸が蓄積する像が得られることがある旨回答された。今後、<i>in vitro</i>で行われた含硫基転移経路の阻害実験を<i>in vivo</i>でも実施するべきであることが指摘された。最後にがん細胞に発現する変異型CD44と野生型分子はノックダウン操作でどのように変動するか質問され、実際の実験データを示すことによって両者の発現抑制が起きている証左が示された。</p> <p>以上より、本研究では今後さらに検討すべき課題を残しているものの、がん細胞のCD44/xCT系への分子標的治療に際し、がん細胞の生存に関わるGSHをはじめとするチオール代謝物の維持にはメチオニン摂取および再メチル化回路を介した代償機転が重要な役割を果たしており、含硫基転移経路を同時に抑制することが重要であることを示した点で有益な研究であると評価された。</p>				