

# The EGF Receptor Promotes the Malignant Potential of Glioma by Regulating Amino Acid Transport System xc(－)

土橋, 賢司

<https://hdl.handle.net/2324/1789432>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



氏 名：土橋 賢司

論文名：The EGF Receptor Promotes the Malignant Potential of Glioma by Regulating Amino Acid Transport System xc(—)

(EGF 受容体はアミノ酸トランスポーターsystem xc(-)を制御することにより脳腫瘍の悪性化を促進する)

区 分：甲

論文内容の要旨

腫瘍の悪性形質獲得は、周囲の微小環境との相互作用で促進される。アミノ酸は重要な微小環境構成要素であり、腫瘍細胞はアミノ酸トランスポーターを発現することでアミノ酸取り込み、排出を行っている。xCT はシスチン取り込みとグルタミン酸排出を行うアンチporterであり、以前より、高悪性の脳腫瘍に発現していることが知られていた。しかし、xCT の発現制御機構や、どのような脳腫瘍細胞が機能的に xCT に依存しているかは不明のままである。

本研究では、細胞膜チロシンキナーゼ型受容体である EGFR を高発現する脳腫瘍細胞は、xCT を高発現することで悪性形質を獲得することを明らかにした。EGFR は細胞内ドメインで xCT と結合することでキナーゼ非依存的に、xCT の細胞膜安定化を促進していた。xCT によるシスチン取り込みの促進は、細胞内還元型グルタチオン量を増加させ、高い酸化ストレス回避能獲得に寄与していた。さらにグルタミン酸排出の増加により、グルタミン酸が豊富な微小環境が形成され、腫瘍の遊走、浸潤が促進されていた。xCT 阻害剤であるスルファサラジンの投与は、EGFR 高発現脳腫瘍特異的に細胞内の活性酸素レベルを上昇させ細胞生存を抑制するとともに、遊走、浸潤を抑制した。さらに、腫瘍細胞の xCT の発現抑制は同所移植モデルでマウスの生存を延長した。

以上のように、本研究は、EGFR 高発現脳腫瘍では xCT 発現により悪性形質を獲得することを明らかにし、xCT を標的とする治療戦略が有効な可能性を示した。