

Decreased Expression of Fructose-1, 6-bisphosphatase Associates with Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma

平田, 秀成

<https://hdl.handle.net/2324/1806907>

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： 平田 秀成

論 文 名： Decreased Expression of Fructose-1,6-bisphosphatase Associates with
Glucose Metabolism and Tumor Progression in Hepatocellular Carcinoma

(肝細胞癌における fructose-1,6-bisphosphatase 発現低下は異常糖代謝
および腫瘍進展に寄与する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

Fructose-1,6-bisphosphatase (FBP1) は糖新生律速酵素であり、肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma; HCC) を含むいくつかの癌において腫瘍抑制能を有すると推察されている。私たちはこの仮説の機能的な裏付けを報告し、FBP1 が HCC に対する新たな治療標的になり得るといふ、前臨床的根拠を述べる。臨床的意義を明らかにするために、合計 594 例の HCC 症例からなる 3 つの独立コホートを解析した。FBP1 低発現は進行した臨床病期、全生存不良、再発高頻度と有意に関連していた。HCC 細胞株を解析したところ、内因性 FBP1 は低発現であった。FBP1 強制発現を行うことで好氣的解糖が阻害され、腫瘍増殖および細胞内へのグルコース取り込みが抑制された。臨床検体の解析では、プロモーター領域の DNA メチル化および FBP1 コピー数減少の両者が、独立して FBP1 発現抑制に寄与していた。この結果と同様に、FBP1 低発現 HCC 細胞株では、FBP1 コピー数減少を伴っていた。臨床検体のうち FBP1 低発現 HCC は、腫瘍サイズ増大、低分化度、糖新生の破綻、好氣的解糖の亢進など、高悪性度の表現型を有していた。予後や糖代謝に対する FBP1 遺伝子発現の影響は、gene set enrichment analysis でも確認された。まとめると、HCC における FBP1 遺伝子発現の低下は異常糖代謝を促し、腫瘍進展に寄与することを立証した。本研究がもたらす知見は、HCC における有用な予後予測バイオマーカーかつ治療標的としての FBP1 に関するさらなる研究を行う根拠となるだろう。