

Modulation of Nqo1 activity intercepts anoikis resistance and reduces metastatic potential of hepatocellular carcinoma

下川, 雅弘

<https://hdl.handle.net/2324/4110406>

出版情報 : Kyushu University, 2020, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Statement of depositing dissertation and fulltext file have not been submitted.

氏 名：下川 雅弘

論 文 名： Modulation of Nqo1 activity intercepts anoikis resistance and reduces metastatic potential of hepatocellular carcinoma
(足場非依存性増殖で誘導される Nqo1 活性への介入は肝細胞癌に対し Anoikis 耐性および転移能を抑制する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

癌細胞の転移においては脈管浸潤の細胞内の活性酸素 (ROS; reactive oxygen species) を処理し、ROS による apoptosis (anoikis) の克服が必要である。ROS の処理には Nrf2 (Nuclear factor erythroid-derived 2-like 2) や Nqo1 (NADPH quinone oxidoreductase 1) が必須であるが、肝細胞癌の転移再発における詳細は不明である。本研究では Nrf2/Nqo1 発現の臨床的意義と転移再発における役割、ならびにスフェロイド形成下での Nqo1 活性への薬剤介入による転移能抑制効果の解明を目的とした。(1) HCC 細胞株 (PLC/PRF5, HuH7) につき Keap1/Nrf2/Nqo1 の発現抑制株を用いて平板培養と浮遊培養での細胞内 ROS と抗酸化酵素の発現を評価し、足場非依存性培養での生存率への影響を評価した。次いで Nqo1 redox cycling quinone である β -Lapachone を投与し、同様の評価を行った。足場非依存性増殖において、ROS 増加と Nrf2/Nqo1 発現充進を認めた。(A) Nrf2/Nqo1 発現抑制あるいは (B) Nqo1 存在下での β -Lapachone 投与により、細胞内 ROS が増加し、細胞生存率が有意に低下した。(2) 次に肝細胞癌初発根治切除症例につき、原発巣と転移巣の切除標本での Nrf2/Nqo1 発現を評価し、Nqo1 高発現と腫瘍病理学的因子および無再発生存/全生存期間との関連性を検討した。Nqo1 高発現は腫瘍マーカー、腫瘍径、異時性肝内多発再発と相関し、全生存期間の独立した予後不良因子であった。以上の結果から、Nqo1 は血管内循環と肝内・肝外転移に必須の足場非依存性増殖に重要な役割を担っており、 β -Lapachone による Nqo1 活性への介入は anoikis 耐性を減弱させることが明らかになった。 β -Lapachone 投与は肝細胞癌の転移再発抑制のため新たな治療法となる可能性が示唆された。