

# 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.

(別紙様式2)

氏名	下川 雅弘			
論文名	Modulation of Nqo1 activity intercepts anoikis resistance and reduces metastatic potential of hepatocellular carcinoma			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	馬場 英司
	副査	九州大学	教授	中村 雅史
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

### 論文審査の結果の要旨

細胞内での活性酸素(ROS; reactive oxygen species)の処理にNuclear factor erythroid-derived 2-like 2 (Nrf2)とNADPH quinone oxidoreductase 1 (Nqo1)が必須であるが、肝細胞癌(HCC; hepatocellular carcinoma)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、ならびに足場非依存性増殖を模したスフェロイド形成下でのNqo1活性への介入による転移能への影響の解明を目的とした。HCC細胞株(PLC/PRF5, HuH7)を用いて平板培養と浮遊培養でのROSを測定し、Keap1/Nrf2/Nqo1の遺伝子及びタンパク発現を評価した。Keap1、Nrf2、Nqo1それぞれのノックダウン細胞を用いて浮遊培養でROSを測定し、細胞生存率とスフェロイド形成能を評価した。次いでNqo1ノックダウン細胞に $\beta$ -Lapachoneを投与し、ROSとスフェロイド形成能の変化を評価した。さらにHCC初発根治切除と遠隔転移巣の症例でNrf2/Nqo1の遺伝子及びタンパク発現を評価し、Nqo1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。その結果、足場非依存性増殖において、ROS増加とNrf2/Nqo1発現亢進を認めた。Nqo1ノックダウンおよびNqo1の薬剤刺激によりROSが増加し、細胞生存率が有意に低下した。HCC初回治癒切除症例の検討では、Nrf2/Nqo1高発現は腫瘍径や腫瘍マーカーおよび肝内多発転移と相関し、全生存期間の独立した予後不良因子であった。以上より、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いる。 $\beta$ -LapachoneによるNqo1への介入はanoikis耐性と転移再発能を減弱させ、HCCに対する肝切除の術後補助療法となり得る可能性が示唆された。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが概ね適切な回答を得た。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定した。