九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Suppression of optineurin inpairs the progression of hepatocellular carcinoma through regulating mitophagy

井口, 詔一

https://hdl.handle.net/2324/4495964

出版情報：Kyushu University, 2021, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：

氏　　名：井口　詔一

論　文　名：　Suppression of optineurin impairs the progression of hepatocellular carcinoma through regulating mitophagy
（Optineurin の抑制は mitophagy の調節を介し肝細胞癌進展を抑制する）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

【目的】オートファジーは発癌を抑制して個体の生存に防御的に働くと同時に、一旦発癌してしまうと癌細胞の増殖に貢献するという二面性を持つ。オートファジーアダプター蛋白質の Optineurin (OPTN)は選択的オートファジーにおいてオートファゴソーム膜に集積し働き、近年各種癌における予後との関連も報告されている。本研究では、肝細胞癌の増殖における OPTN 発現の意義を解明することを目的とした。

【対象と方法】1) 2008 年 1 月から 2015 年 12 月までに初発肝細胞癌に対して肝切除術を行った 141 例を対象とし、対象患者の切除標本を用いて OPTN に対する免疫組織化学染色(IHC)を行い、その多寡により全生存率(OS)、無再発生存率(DFS)に及ぼす影響を解析した。2) OPTN ノックアウト(KO)肝癌細胞株を用いて Cell Counting Kit (CCK)-8, Wound healing assay, migration assay による増殖、遊走能評価を行った。3) アミノ酸飢餓培地で飢餓培養し、mitophagy marker である COX II 蛋白発現の比較、細胞内 ATP 及び β 酸化の最終産物である β-ヒドロキシ酪酸の定量を行った。4) ヌードマウスでの肝癌皮下腫瘍モデルを作成し 10 週間での腫瘍容積を評価した。

【結果】1) 肝癌切除標本の IHC では OPTN 低発現群(n=60)は OPTN 高発現群(n=81)に比べて OS、DFS ともに有意に良好であった (OS: $p < 0.01$, DFS: $p = 0.01$)。多変量解析では OPTN 低発現は独立した予後良好因子($p < 0.01$)かつ無再発予測因子($p < 0.01$)であった。2) OPTN KO 細胞株は増殖能、遊走能の低下を認めた($p < 0.05$)。3) OPTN KO 細胞株は COX II の発現増加($p = 0.03$)を認め、mitophagy の低下が示唆された。OPTN KO 細胞株は細胞内 ATP($p=0.04$)及び β-ヒドロキシ酪酸の低下($p < 0.01$)を認めた。 4) OPTN KO では腫瘍容積が有意に低下($p \leq 0.01$)していた。

【結論】OPTN 低発現は肝細胞癌の独立した予後良好因子かつ無再発予測因子であった。OPTN KO 肝癌細胞株は mitophagy 活性が低下し、ストレス時の β 酸化による ATP 産生の低下によって増殖、遊走能が低下すると考えられた。