

Suppression of optineurin impairs 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 :

(別紙様式2)

氏名	井口 詔一
論文名	Suppression of optineurin impairs the progression of hepatocellular carcinoma through regulating mitophagy
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中村 雅史 副査 九州大学 教授 鈴木 淳史 副査 九州大学 教授 江藤 正俊

論文審査の結果の要旨

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。

対象と方法は以下である。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) ノ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。

結果は以下のものであった。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。以上の結果より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。

今回得られた知見は、肝癌治療の開発に資する結果と考えられた。

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。