

Impact of TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator on malignant activity and resistance to ferroptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma

利田, 賢哉

<https://hdl.handle.net/2324/7182374>

出版情報 : Kyushu University, 2023, 博士 (医学) , 課程博士
バージョン :
権利関係 : © 2023 The Authors.



氏 名： 利田 賢哉

論文名： Impact of *TP53*-induced glycolysis and apoptosis regulator on malignant activity and resistance to ferroptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma

(肝内胆管癌におけるTIGAR蛋白発現が癌の悪性度とフェロトーシス耐性におよぼす意義)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator (TIGAR)は、活性酸素種 (ROS) の制御の役割を担うタンパク質であり、癌の進展との関係が様々な癌で報告されている。フェロトーシスは、鉄依存性に脂質過酸化によって誘導される細胞死の一種であり、近年、フェロトーシスと癌との関係が注目されている。肝内胆管癌 (ICC) におけるTIGARタンパク発現が予後に及ぼす影響、およびTIGARとフェロトーシスの関連は不明である。

方法：当院で肝切除を施行したICC患者90人を対象とし、切除標本を用いて抗TIGAR抗体による免疫組織化学染色を施行した。またin vitroでTIGARタンパクと癌悪性度との関連、フェロトーシスとの関連を検証した。

結果：22/90例 (24.4%) が免疫組織化学染色によりTIGARタンパク高発現群に分類された。多変量解析においてTIGARタンパク高発現は無病生存率および全生存率において独立した予後不良因子であった。In vitroでは、siRNAを用いてTIGAR遺伝子をノックダウンすると、細胞増殖能、遊走能、浸潤能、コロニー形成能が低下し、ROSと脂質過酸化が上昇した。このことは、TIGAR発現低下がフェロトーシスを誘導することを示している。抗過酸化脂質剤を使用することで、TIGAR発現低下によるフェロトーシス誘導が抑制され、シスプラチンを添加することでフェロトーシス誘導がさらに増強された。

結論：TIGARタンパク高発現はICC患者の予後不良因子であり、悪性度とフェロトーシス抵抗性に関連する。