

# The Metazoan SpoT Homolog 1 promotes ferroptosis by regulating the intracellular redox cycle and iron levels in hepatocellular carcinoma

中山, 湧貴

<https://hdl.handle.net/2324/7430213>

---

出版情報 : Kyushu University, 2025, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏名： 中山 湧貴

論文名： The Metazoan SpoT Homolog 1 promotes ferroptosis by regulating the intracellular redox cycle and iron levels in hepatocellular carcinoma

(The Metazoan SpoT Homolog 1 は肝細胞癌における細胞内還元サイクルと細胞内鉄濃度を制御することによりフェロトーシスを促進する)

区分： 甲

### 論文内容の要旨

近年、鉄を介したプログラム細胞死の一種であるフェロトーシスが発見され、注目を集めている。フェロトーシスは細胞内の鉄を介した活性酸素種産生による細胞膜の脂質過酸化によって生じる細胞死であり、癌治療の標的となりうることが報告されている。Metazoan SpoT Homolog 1 (MESH1)はNicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH)に対するホスファターゼ活性を持っており、フェロトーシスに関連していることが知られている。しかし、このタンパクがフェロトーシスを介して肝細胞癌に及ぼす分子的影響については、いまだ明らかではない。そこで本研究では、MESH1発現と肝細胞癌患者の術後予後との関係、および肝細胞癌におけるMESH1の機能を明らかにすることを目的とした。

まず、肝切除を施行した肝細胞癌患者の余剰肝切除検体を用いてMESH1発現と術後予後との関連を評価した結果、MESH1高発現が良好な術後予後と相関することが明らかとなった。in vitro実験では、MESH1は肝細胞癌細胞においてNADPHホスファターゼ活性を有し、フェロトーシスに対する感受性を高めることが示された。同様の結果は、フェロトーシス誘導作用が知られている肝細胞癌治療薬であるソラフェニブとレンバチニブにおいても観察された。次に、MESH1をノックダウン(knockdown: KD)した肝細胞癌細胞株と非MESH1 KD 肝細胞癌細胞株とのRNA発現の差異を評価するためにRNAシーケンス解析を行ったところ、MESH1発現は細胞内鉄恒常性と関連し、MESH1 KDにより細胞内鉄レベルの低下につながることを示された。フェロトーシスは鉄依存性の細胞死であることから、これらの結果は、MESH1が誘発した細胞内鉄レベルの変化が、フェロトーシス感受性に寄与している可能性を示唆するものであった。さらに、MESH1 KD 肝細胞癌細胞株と非MESH1 KD 肝細胞癌細胞株をマウスに皮下移植し、ソラフェニブとレンバチニブを経口投与して薬剤感受性を検討した結果、in vitroで得られた結果と一致して、MESH1 KD細胞では両薬剤への感受性が低下していた。本研究で得られた結果は、肝細胞癌においてMESH1が細胞内還元サイクルと細胞内の鉄恒常性に作用することでフェロトーシス感受性を上昇させ、良好な術後予後をもたらすことを示唆している。