

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)



(別紙様式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)
論文調査委員	主査 九州大学 教授 中原 剛士 副査 九州大学 教授 相島 慎一 副査 九州大学 教授 江藤 正俊

論文審査の結果の要旨

申請者らは、MESH1発現とHCC患者の予後との関係、およびフェロトーシスとの関係を検討した。

まず、肝切除を施行したHCC患者の切除標本を用いてMESH1発現と予後との関連を評価したところ、MESH1高発現が良好な予後と相関することを見出した。In vitroの検討により、MESH1はHCCにおいてNADPHホスファターゼ活性を示し、フェロトーシスに対する感受性を高め、フェロトーシス誘導剤であるエラスチンを使用した場合、フェロトーシスに対する感受性の上昇に寄与することが示された。同様の結果はソラフェニブやレンバチニブなど、フェロトーシスを誘導することが知られているHCC薬物治療薬においても観察された。次に、MESH1発現をKDしたHCC細胞株をnegative controlと対照としてRNAシーケンス解析を行ったところ、MESH1発現は細胞内鉄ホメオスタシスと相関し、MESH1 KDが細胞内鉄レベルの低下につながることを示していた。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が示唆された。さらに、MESH1 KD細胞とコントロール細胞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することでそれぞれの細胞の薬剤感受性を調べた。In vitroの結果と一致して、MESH1 KD細胞では上記薬剤への感受性が低下していた。

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、博士(医学)の学位に値すると認める。