

京都大学	博士（医学）	氏名	岡本尊子
論文題目	Hepatocyte nuclear factor-1 β (HNF-1 β) promotes glucose uptake and glycolytic activity in ovarian clear cell carcinoma (HNF-1 β は卵巣明細胞腺癌において糖の取り込みと解糖系経路活性を亢進させる。)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>卵巣明細胞腺癌は、形態学的にも生物学的にも他の上皮性卵巣癌（漿液性腺癌、粘液性腺癌、内膜症性腺癌）とは異なる性格を有することが知られている。臨床的には、卵巣子宮内膜症性嚢胞内に発生することが多く、その増殖は緩徐であるが、卵巣癌の代表的抗癌剤であるプラチナ製剤を含む化学療法に抵抗性を有することが知られ、治療面での大きな課題となっている。</p> <p>これまでに当科では、卵巣子宮内膜症性嚢胞内の微小環境、特に貯留した鉄イオンが酸化ストレスを引き起こし、明細胞腺癌の発生に関与する可能性を報告した。さらに、マイクロアレイ解析にて卵巣明細胞腺癌を特徴づける 320 の遺伝子群 ovarian clear cell carcinoma signature (OCCC signature)を同定し、それがストレス抵抗性や糖代謝に関連する遺伝子を多く含むことを示してきた。</p> <p>そこで今回、この OCCC signature の生物学的意義を明らかにするために、OCCC signature に含まれており、かつ明細胞腺癌に特徴的に強発現していることが知られている hepatocyte nuclear factor-1β (HNF-1β)に注目し、以下の機能解析を行った。</p> <p>HNF-1βを強発現しているヒト卵巣明細胞腺癌細胞株 RMG-1 および RMG-2 細胞に、HNF-1β 特異的 shRNA を導入し HNF-1β 発現安定抑制株を作成し、その増殖能を検討したところ、抑制株はコントロール株と比べて、有意に促進されていた。また、ヒト卵巣漿液性腺癌細胞株 Hey 細胞に HNF-1β を強制発現させた細胞株を作成し、同様の解析を行ったところ、増殖能の低下が認められた。さらに、HNF-1β による細胞増殖能低下は、細胞周期抑制因子の p21 と p27 により G1/S 期における移行が抑制されているためと考えられた。</p> <p>次に、糖代謝を解析したところ、RMG 細胞の HNF-1β 抑制株はコントロール株に比し、糖の細胞内への取り込み、glycolytic activity、乳酸分泌能といった嫌気性代謝の低下が認められ、かつ glucose transporter-1 (GLUT-1) を始めとする解糖系酵素群の発現が有意に低下していた。逆に、Hey 細胞の HNF-1β 強制発現細胞株では、嫌気性代謝が亢進しているという結果が得られた。</p> <p>さらに、RMG 細胞の HNF-1β 抑制株では、強力な抗酸化ストレス因子の一つである superoxide dismutase 1 (SOD1) の有意な発現低下が認められた。</p> <p>以上から、明細胞腺癌に特徴的に強発現している HNF-1β は、明細胞腺癌の特徴の一つである低増殖能に寄与する一方、嫌気性代謝の亢進、いわゆる Warburg 効果の増強に関与していることが強く示唆された。Warburg 効果とは、癌細胞では十分な酸素の存在下においても、酸化的リン酸化でなく嫌気性代謝による ATP 産生が亢進している現象を指す。この現象の意義は未だ明確ではないが、近年、Warburg 効果は酸化ストレスによる細胞死を抑制している可能性が報告されている。</p> <p>本研究の結果から、卵巣明細胞腺癌における HNF-1β 発現亢進は、Warburg</p>			

効果の増強を介して、子宮内膜症性嚢胞内のストレス環境下における生存、および低増殖能や抗癌剤抵抗性など明細胞腺癌の生物学的特性に寄与している可能性が示唆された。

(論文審査の結果の要旨)

卵巣癌のうちで明細胞腺癌は子宮内膜症性嚢胞に発生し、化学療法抵抗性を示すことが注目されている。卵巣明細胞腺癌は HNF-1 β を 100%特異的に発現しており、そのマーカー分子とされてきた。HNF-1 β は、生理学的には糖代謝との関連が知られているものの、卵巣明細胞腺癌における生物学的意義は未解明であった。今回、卵巣癌細胞株を用いて HNF-1 β 発現を抑制または強制発現させることによって、その生物学的意義を細胞増殖能、糖代謝、遺伝子発現プロファイルの観点から検討した。結論として、HNF-1 β は癌細胞の増殖能抑制をもたらすこと、嫌気性解糖経路を亢進させること、さらに HNF-1 β とその下流遺伝子が卵巣明細胞腺癌に特有の遺伝子発現プロファイルをもたらすことが示された。癌細胞特有の嫌気性解糖の亢進は Warburg 効果と言われ、近年、細胞内の酸化ストレスを軽減することが報告されている。今回の実験結果から、HNF-1 β 発現が、卵巣明細胞腺癌の緩徐な増殖や、内膜症性嚢胞内の酸化ストレス抵抗性に関与する可能性が考えられた。

以上の研究は、卵巣明細胞腺癌に特異的に発現する HNF-1 β の生物学的意義の解明に貢献し、婦人科学腫瘍学の発展に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成 25 年 12 月 27 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降