

論 文 内 容 要 旨

題目 Epigallocatechin-3-gallate hinders metabolic coupling to suppress colorectal cancer malignancy through targeting aerobic glycolysis in cancer-associated fibroblasts

(エピガロカテキン-3-ガレートはがん関連線維芽細胞における糖代謝制御することで、*metabolic coupling* を阻害し、大腸癌細胞の腫瘍悪性度を抑制する)

著者 SHUHAI CHEN, MASAOKI NISHI, YUJI MORINE, MITSUO SHIMADA, TAKUYA TOKUNAGA, HIDEYA KASHIHARA, CHIE TAKASU, SHINICHIRO YAMADA, YUMA WADA and YUMA WADA

2022年1月14日発行 International Journal of Oncology 第60巻第2号19ページに発表済

DOI:10.3829/ijo.2022.5309

内容要旨

Cancer associated fibroblast (CAF) は癌細胞との相互作用により血管新生や癌の浸潤・転移を促進し、腫瘍微小環境において非常に重要な役割を担っている。癌細胞における好気性糖代謝への移行はワールブルグ効果として広く知られている。癌細胞が近傍の CAF などの腫瘍微小環境構成細胞で生成された代謝産物を取り込んで利用することを *metabolic coupling* と呼ぶ。CAF は腫瘍微小環境において糖代謝に関連する分子のエピジェネティックな修飾を受け、大量に乳酸を分泌し、癌細胞はこれをエネルギー源として利用する。

Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) は、緑茶に含まれるフラボノイドの1種であり、大腸癌を含む種々の悪性腫瘍における抗腫瘍効果が報告されている。我々はこれまでに、EGCG が大腸癌・肝癌細胞の腫瘍増殖および cancer sphere 形成を抑制することを報告してきた。現在までに、EGCG の抗腫瘍については p53 などのがん抑制遺伝子のアップレギュレーション、NFκB や JAK/STAT3 などの細胞シグナル伝達経路のモジュレーションなどのメカニズムが報告されている。さらに近年、EGCG が癌細胞の phosphofructokinase (PFK) 活性を直接阻害することにより、好気性解糖経路を阻害し、アポトーシスを誘導することが報告された。

様式(8)

しかしながら、これまで EGCG の CAF における糖代謝に対する効果を検証した先行研究はない。

今回、EGCG が CAF の好気性糖代謝を阻害することにより、CAF と大腸癌細胞との *metabolic coupling* を阻害し、大腸癌細胞の腫瘍悪性度を抑制するとの仮説を立て、ヒト腸管線維芽細胞と大腸癌細胞とを非接着環境下に共培養し CAF を作成した。EGCG を投与した CAF の PFK、monocarboxylate transporter 4 (MCT4)、乳酸分泌を評価した。EGCG を投与した CAF の培養液で大腸癌細胞を培養し、その増殖、遊走、浸潤を評価した。CAF に MCT4 阻害剤 (Bindarit) 投与もしくは、MCT4 のサイレンシングを行い、その効果を検証した。

得られた結果は以下の通りである。

1. 作成した CAF は α -smooth muscle actin、fibroblast activation protein alpha、Interleukin-6、PFK、MCT4 発現が亢進し、乳酸分泌が増加した。
2. CAF の培養液で大腸癌細胞を培養すると大腸癌細胞の増殖、遊走、浸潤が亢進した。
3. EGCG を投与した CAF では PFK、MCT4 発現が抑制され、乳酸分泌が低下した
4. EGCG を投与した CAF の培養液で大腸癌細胞を培養すると、大腸癌細胞の増殖、浸潤、遊走が抑制された。
5. MCT4 阻害剤 (Bindarit) 投与もしくは、MCT4 のサイレンシングを行った CAF の培養液で大腸癌細胞を培養すると大腸癌細胞の増殖、浸潤、遊走が抑制された。

EGCG は CAF における糖代謝を制御することで、CAF と大腸癌細胞との *metabolic coupling* を阻害し、大腸癌細胞の腫瘍悪性度を抑制した。EGCG が有効な治療法になる可能性が示された。