

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1579 号	氏名	陈 述海
審査委員	主 査 滝沢 宏光 副 査 常山 幸一 副 査 石澤 啓介		

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 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: 10.3892/ijo.2022.5309
 (主任教授 島田 光生)

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重要な役割を担っている。癌細胞は、CAFなどの腫瘍微小環境構成細胞で生成された乳酸などの代謝産物を取り込んで利用すること (metabolic coupling) が知られている。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。近年、EGCGが癌細胞の phosphofructokinase (PFK)活性を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。しかし、これまで EGCG の CAF における糖代謝に対する効果に関する研究はない。

申請者らは、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のもと、EGCG を投与した CAF の PFK、monocarboxylate transporter (MCT4)、乳酸分泌を評価するとともに、EGCG を投与した CAF の培養液で大腸癌細胞を培養し、増殖、遊走、浸潤能を評価した。また MCT4 阻害剤投与や MCT4 のサイレンシングを行い、その効果を検討した。

得られた結果は以下の通りである。

1. CAF では 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、浸潤能が亢進した。
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、遊走、浸潤能が抑制された。
5. MCT4 阻害剤投与や 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、遊走、浸潤能が抑制された。

以上より、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低下させることが明らかとなった。本研究は、大腸癌の新たな治療法開発の可能性を示しており、その臨床的意義は大きく学位授与に値すると判定した。