

令和 5年 2月

菅澤健 学位論文審査要旨

主 査 磯 本 一
副主査 藤 原 義 之
同 梅 北 善 久

主論文

GPX4 regulates tumor cell proliferation via suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer

(胃癌におけるフェロトーシス制御因子であるGPX4の発現とその役割)

(著者：菅澤健、森本昌樹、山本学、松見吉朗、中山祐二、原和志、植嶋千尋、

木原恭一、松永知之、徳安成郎、坂本照尚、梅北善久、藤原義之)

令和4年 ANTICANCER RESEARCH 42巻 5719頁～5729頁

参考論文

1. Gallbladder cancer with biliary intraepithelial neoplasia complicated by pancreaticobiliary maljunction: A Case Report

(胆管非拡張型膵胆管合流異常に合併した胆管上皮内腫瘍を伴う胆嚢癌の1例)

(著者：菅澤健、村脇義之、坂本照尚、藤原義之)

令和4年 Yonago Acta Medica 65巻 101頁～105頁

学位論文要約

GPX4 regulates tumor cell proliferation via suppressing ferroptosis and exhibits prognostic significance in gastric cancer

(胃癌におけるフェロトーシス制御因子であるGPX4の発現とその役割)

Glutathione peroxidase 4 (GPX4) は、鉄依存性の非アポトーシス性細胞死であるフェロトーシスの負の制御因子として近年注目されつつある。肝細胞癌や大腸癌において、正常部と癌部でのGPX4の発現が異なること、また食道癌ではGPX4発現と予後との関連が報告されているが、GPX4によるフェロトーシス制御を介した癌の進展との関わりは未解明の部分が多い。本研究では、胃癌細胞株におけるGPX4発現とその発現抑制による細胞挙動への影響、さらに胃癌患者の切除標本におけるGPX4発現と予後の関係について検討した。

方法

胃癌細胞株 (MKN-1、MKN-28、MKN-45、MKN-74、KATOIII) におけるGPX4発現をqPCR、ウェスタンブロットにより定量的に比較検討した。続いてGPX4高発現を認めたMKN-45、MKN-74に対して、GPX4特異的なsiRNAによる発現抑制とGPX4阻害剤であるRSL3処理により細胞増殖への影響を評価した。さらに2004年から2011年までに当施設で切除を受けた進行胃癌患者 (stage II-III) 106例の切除標本に対して免疫組織染色を行い、GPX4発現と臨床病理学的特徴・予後との関係を検討した。

結果

全ての胃癌細胞株において、株間の強弱はあるもののGPX4発現を認めた。GPX4高発現株に対するGPX4特異的なsiRNAによるノックダウン実験では、細胞増殖が有意に抑制されるとともに、reactive oxygen species (ROS) 産生の有意な増加を認めた。またフェロトーシスのバイオマーカーであるprostaglandinendoperoxide synthase 2もmRNAレベルでの有意な発現上昇を認めた。これらの結果は、RSL3処理によって得られた有意な細胞増殖の抑制、ROS産生の増加と一致した。さらに胃癌切除標本におけるGPX4の免疫組織染色では、59.4%(63/106)の検体で陽性であったが、GPX4発現と各患者因子との間には有意な関連を認めなかった。一方、Kaplan-Meier生存率分析では、GPX4陽性の胃癌患者は、全生存率(OS)が有意に悪く、疾患特異的生存率(DSS)も低値であった。またOSに対するCox比例ハザード

モデルによる単変量解析では、年齢が65歳以上、ステージⅢ病変、CA19-9高値、GPX4発現陽性がリスク因子となり、多変量解析により年齢65歳以上、ステージⅢ病変、GPX4発現陽性がOSの独立した予後予測因子であることが示された。

考 察

本研究により、胃癌においてGPX4はフェロトーシスを介して腫瘍細胞の増殖を調節し、その発現は胃癌の予後予測因子となることが示された。

近年、フェロトーシスの研究は、フェロトーシス誘導剤による腫瘍細胞の殺傷のメカニズムや、フェロトーシスの阻害による腫瘍進行の促進に焦点が当てられている。GPX4/グルタチオン/システイン系とそれに伴う過酸化脂質の蓄積は、フェロトーシスの中心的な制御因子であると考えられている。本研究ではGPX4の阻害によって腫瘍の進行が抑制され、活性酸素の産生促進に起因してフェロトーシスが誘導されることを明らかにした。また患者検体を用いた検討において、GPX4発現が胃癌患者の予後を規定することが示された。これらの結果は、GPX4がフェロトーシス阻害を介して胃癌の進行を促進する重要な分子の一つである可能性を示唆しており、フェロトーシス制御は胃癌に対する新規治療戦略につながる可能性を持つ。

結 論

胃癌細胞株においてGPX4発現は、フェロトーシスを介した細胞死の抑制への関与が示唆され、切除標本におけるその発現は独立した予後因子であることが示された。