

論文名：口腔扁平上皮癌細胞におけるアセチル CoA カルボキシラーゼの機能解析と
抗癌薬の標的としての有用性の検討（要約）

新潟大学大学院医歯学総合研究科

氏名 伊藤 元貴

罹患患者が増加傾向にある口腔扁平上皮癌（OSCC）は悪性度が高く、新規治療標的の同定や治療薬の開発が急務となっている。アセチル CoA カルボキシラーゼ（ACC）は、脂肪酸合成の律速酵素として知られ、ヒトでは ACC1 と ACC2 の 2 種類が存在する。これらは種々の癌細胞において細胞増殖や細胞の生存に関与することが知られているが、OSCC における役割は詳しくわかっていない。本研究は、OSCC における ACC の役割と、ACC の治療標的としての可能性について検討することを目的として、ヒト OSCC 細胞株を用いて研究を行った。

はじめに、OSCC 細胞における脂肪酸合成関連酵素群の発現量をヒト口腔粘膜角化細胞と比較検討した。歯肉癌由来の Ca9-22 細胞および舌癌由来の SAS 細胞は、正常細胞と比較して ACC1 の発現量には有意な差は認められなかったものの、ACC2 の発現量は有意に増加していた。ミトコンドリアに主に発現する ACC2 の OSCC への生存や悪性度の影響は不明なことから、ACC2 をノックダウン（KD）した ACC2-KD 細胞を製作した。ACC2 の発現量が 70%程度減少した KD 後 48、72 時間での ACC2-KD 細胞の生細胞数を計測すると、72 時間で有意に減少していた。この時、死細胞数には差は見られなかった。

次に ACC の阻害が OSCC 細胞にもたらす抗癌効果を検討した。阻害剤には ACC1 と ACC2 を共に阻害する PF-05175157 を使用した。PF-05175157 刺激後 48 時間で、Ca9-22 細胞の ACC2 と ACC1 の発現量は有意に減少し、72 時間経過すると、著明な生細胞数の減少と死細胞数の増加が観察された。この時、Annexin-V 陽性細胞が有意に増加していたことから、PF-05175157 は Ca9-22 細胞にアポトーシスを誘導することがわかった。

ACC2 の KD では細胞増殖の抑制のみでアポトーシスは生じなかったが、PF-05175157 ではアポトーシスも同時に起きた。このため、PF-05175157 が誘導するアポトーシス関連シグナルを検討したところ、ACC1 の上流で働く AMP 活性化型プロテインキナーゼ（AMPK）のリン酸化による活性化が考えられた。そこでこのシグナルを調べたところ、ACC2-KD 細胞では AMPK のリン酸化の上昇は認められなかったが、PF-05175157 刺激ではリン酸化が有意に増加した。このため、PF-05175157 によるアポトーシスの誘導は AMPK の活性化によるものと考えられた。

本研究により、OSCC では ACC2 の発現が増加し、細胞増殖が促進されていることがわかった。ACC2 を阻害するのみでは細胞死は誘導できないが、ACC 阻害剤を用いると AMPK の活性化を介したアポトーシスを誘導できることがわかった。このことから、ACC とその関連分子を同時に標的にすることで、効率良く抗癌作用を得ることができるとは考えられないかと考える。