

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 佐藤 茉美
学位 博士 (保健学)
学位記番号 新大院博 (保) 甲第 32 号
学位授与の日付 平成 31 年 3 月 25 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 がん細胞の増殖・浸潤・転移におけるシスチン/グルタミン酸トランスポーター (xc系)の重要性

論文審査委員 主査 教授 佐藤 英世
副査 教授 成田 美和子
副査 准教授 富山 智香子

博士論文の要旨

シスチン/グルタミン酸輸送体 (xc系)は、シスチンとグルタミン酸とを 1:1 で交換輸送するアミノ酸輸送系であり、輸送本体の xCT と、膜上での発現にシャペロンの役割を果たす 4F2hc により構成されるヘテロ二量体として細胞膜上に発現する。この輸送系により細胞内に輸送されたシスチンは速やかに還元されてシステインとなり、抗酸化物質であるグルタチオンの合成や、中性アミノ酸輸送系と共働してシスチン/システイン比で表される細胞外酸化還元 (レドックス) バランスの維持に寄与する。xc系によるシスチン輸送は、システインの合成経路を欠く培養細胞においては必須であるが、xCT 遺伝子欠損マウスは見かけ上健康で、繁殖も可能であることから、この輸送系の生理学的意義は殆ど分っていなかった。ところが、近年、xCT ががんの病態と関連することが基礎および臨床研究において多数報告されるようになった。更に、低分子化合物 erastin が xCT によるシスチン輸送を阻害し、フェロトーシス (ferroptosis) と新たに名付けられた制御性の非アポトーシス性細胞死を誘導することが報告された。フェロトーシスに関連した様々な研究により、この細胞死経路の最上流のステップを xCT が制御することが明らかになっている。しかし、生体におけるがんの病態における xCT の役割を詳細に考察した研究は殆ど行われていない。また、erastin の xCT に対する阻害機構の詳細は明らかになっていない。そこで、本研究では、まず xCT ががんの病態に果たす役割の詳細を明らかにするため、高い転移能を持つマウス由来のメラノーマ細胞株 B16F10 の xCT 遺伝子欠損細胞株 (mxCTKO) を作製し、同系宿主 (C57BL/6 マウス) を用い種々の転移モデル実験、*in vivo* 腫瘍増殖実験を行い、増殖能、転移能に与える影響を調べた。また、遊走及び浸潤、腫瘍形成、血管内皮細胞への接着能力を *in vitro* の実験系で評価した。その結果、mxCTKO は、実験的転移および自然転移の両転移モデルにおいて、その野生型細胞 (WT) と比較し、顕著に転移能、腫瘍増殖能が低下していた。一方、mxCTKO に mxCT 遺伝子を安定発現させた細胞は、WT と同様の転移能を示した。*in vitro* におけるがんの遊走、浸潤、腫瘍形成、血管内皮細胞接着能においても、mxCTKO は WT に対しこれらの能力が減少していた。また、WT におい

ても細胞内グルタチオンの合成阻害により、浸潤と細胞増殖が有意に減少した。これらの実験から、xCTは、がん細胞の増殖、遊走及び浸潤、血管内皮細胞への接着能を通じて、B16F10の高転移性維持に必須の役割を果たすことが明らかになった。がん細胞の病態におけるxCTの重要性が示されたことから、xCTの特異的阻害剤はがん治療の面からも重要となる。そこで、xCTの特異的阻害剤の一つとして知られているerastinの阻害特性について解析を行った。その結果、erastinは、他のxCT阻害剤よりも低濃度で効果的にxCTを阻害することに加え、その阻害効果が不可逆的であることが示唆された。更に、erastinの短期間曝露は、シスプラチン耐性を持つヒト卵巣がん細胞のシスプラチン感受性を高めた。本研究により、erastinはxCTによるシスチン輸送活性に対して不可逆的な阻害効果を示すこと、また、xCTに対する高い特異性を持つことが明らかとなった。がん治療においては、erastinのようなxCT特異的阻害剤の短期間曝露の後に他の化学療法を行うというような新規の治療法の有効性が期待できる。

以上、本研究は、xCTががん細胞における増殖、浸潤、転移に重要な役割を果たすことを示した。また、erastinの特性解析を通じて、xCT阻害剤を用いたがんの新しい化学療法の有用性を示した。

審査結果の要旨

上記の研究成果を平成31年2月14日に開催された新潟大学大学院保健学研究科博士論文公開審査会において口頭発表し、主査、副査および検査技術科学専攻教員による質疑応答が行われた。その結果、本論文は、博士論文として十分な水準に達していると認められた。