

学 位 論 文 要 旨

氏 名 浅井 聖史

論 文 名

ECHDC1 のノックダウンはゲムシタビン耐性膀胱癌細胞の増殖を抑制する

学位論文要旨

【目的】

進行性膀胱癌においてゲムシタビン (GEM) +シスプラチン (CDDP) の2剤併用化学療法 (GC療法) はファーストラインである。さらに近年 GC療法は転移進行例だけでなく、浸潤性膀胱癌に対するネオアジュバント療法 (術前補助化学療法) として施行される機会も増えている。当科では、2004年より GC療法の臨床試験を開始し奏効率は44%であり、GC療法無効例も多くみられた。また、奏効しても多くの症例では根治することなく再び癌の進行がみられ死に至る。このような GC療法耐性の要因の1つにゲムシタビン耐性が挙げられる。現在のところゲムシタビン耐性に対する確立されたバイオマーカーや標的薬は無い。我々はプロテオーム解析により膀胱癌におけるゲムシタビン耐性に関わるタンパクを新規同定することを目的とした。

【方法】

ゲムシタビンに感受性のある2種類の膀胱癌細胞株 (UMUC3、HT1376) から2種類のゲムシタビン耐性株 (UMUC3GR、HT1376GR) を作製した。これら4種類の細胞株について iTRAQ を使用したプロテオーム解析を施行し、発現しているタンパクを定量比較した。その結果に基づいてゲムシタビン耐性株で増加しているタンパクについて機能解析をした。

【結果】

プロテオーム解析により2種類のゲムシタビン耐性株で共通して増加しているタンパクは32種類同定された。その中で唯一 Ethylmalonyl-CoA decarboxylase (ECHDC1) がゲムシタ

氏名 浅井 聖史

ビン耐性株で有意に増加していた。ウェスタンブロット法においても ECHDC1 がゲムシタビン耐性株で増加していることを確認した。さらにゲムシタビン耐性株 UMUC3GR において ECHDC1 をノックダウンすることにより細胞増殖が抑制された。フローサイトメトリーにて細胞周期を観察し、G0/G1 期の細胞の割合が増加しており G1 停止の状態と考えられた。

【考察】

ECHDC1 はエチルマロニル CoA デカルボキシラーゼとして 2011 年に報告された新規代謝校正酵素である。脂肪酸代謝においてアセチル CoA カルボキシラーゼはアセチル CoA に作用するだけではなく、誤ってブチリル CoA にも作用してしまう。そのことにより異常なエチルマロニル CoA が合成され脂質合成に乱れが生じることが示唆されている。ECHDC1 はこのエチルマロニル CoA をブチリル CoA に戻してあげる酵素なのである。ヒト細胞では ECHDC1 のノックダウンによりエチルマロニル CoA だけではなく、酸化ストレスを誘導するエチルマロン酸を増加させるとの報告もある。我々はゲムシタビン耐性膀胱癌細胞株では ECHDC1 のタンパク発現が増加しており、ECHDC1 のノックダウンにより膀胱癌の細胞増殖が抑制されることを示した。その詳細なメカニズムは解明できなかったが脂肪酸や脂質の代謝異常が原因かもしれない。

【結論】

ECHDC1 はゲムシタビン耐性膀胱癌細胞で増加し、その増殖に関与している。ECHDC1 はゲムシタビン耐性膀胱癌の治療標的となる可能性がある。

キーワード (3~5)	膀胱癌 プロテオーム解析 ゲムシタビン耐性 ECHDC1
-------------	---------------------------------------