

審査結果の要旨

報告番号	甲 第 1340 号	氏名	中野 暖
審査担当者	主査	矢野 博久	(印)
	副主査	野村 政亨	(印)
	副主査	又下 亨	(印)
主論文題目 : Effects of canagliflozin on growth and metabolic reprogramming in hepatocellular carcinoma cells: Multi-omics analysis of metabolomics and absolute quantification proteomics (iMPAQT) (肝癌細胞の増殖と代謝リプログラミングに対するカナグリフロジンの効果：メタボローム解析およびプロテオーム解析を用いたマルチオミックス解析)			

審査結果の要旨 (意見)

SGLT2 阻害薬は糖尿病治療薬として広く使用されている。近年、糖尿病などを背景に発生する肝癌が増加しており、SGLT2 阻害剤が肝癌細胞にどのような影響を及ぼすか重要なテーマである。今回、SGLT2 阻害薬の肝癌細胞の増殖に対する影響と伴に代謝産物や代謝酵素への影響をメタボローム解析と定量プロテオーム解析を用いて解析を行っている。その結果、肝癌細胞株には SGLT2 が発現しており、その阻害剤は肝癌細胞の増殖を抑制し、その機序として複数の代謝産物や代謝酵素の発現に影響を与え、その結果、複数の代謝経路が変化し、増殖抑制に関与していることを初めて明らかにしている。SGLT2 阻害剤の肝癌治療への応用の可能性も考慮され、その意義は大きく、学位論文として極めて価値の高いものであると判断する。

論文要旨

糖尿病治療薬であるナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害剤(SGLT2i)はである。現在までに肝癌細胞株に SGLT2 が発現していることや SGLT2 における肝癌細胞株の増殖抑制に関しては複数の報告がある。本研究は、肝癌細胞における SGLT2 の局在と SGLT2i が肝癌細胞の増殖に及ぼす代謝的な影響を、メタボローム解析と定量プロテオーム解析 (iMPAQT) の二つの OMICS 解析を用いて網羅的に検討した。また、メタボロームおよびプロテオームを用いた解析では、1)電子伝達系の活性低下による ATP の産生低下およびそれに付随する AMPK の活性化、2)β酸化の亢進によるケトン体の増加、3)DNA, RNA 合成に関与するプリン、ピリミジン代謝の低下、細胞周期の低下、4)バリン、ロイシン、イソロイシン経路の低下といった複数の経路が変化していることが明らかとなった。近年、ケトン体は肝癌細胞および癌組織の増殖を抑制するという報告があり、これらのことから今回、OMICS 解析を駆使することにより、SGLT2i は肝癌増殖抑制を複数の代謝経路から起こしている可能性が示唆された。