

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	吉村伸彦
論文審査担当者	主査 小泉知展 副査 宇佐美真一・中山淳
論文題目	Glycogen metabolism in an oral dysplastic/cancerous (iodine-negative) epithelium: Glycogen was consumed in the pentose phosphate pathway, not in glycolysis. (口腔異型上皮/扁平上皮癌 (ヨード不染域) におけるグリコーゲン代謝に関する検討: グリコーゲンは解糖系ではなく、ペントースリン酸系経路において消費される。)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕 口腔扁平上皮癌 (OSCC) は口腔内で最も発生頻度の高い悪性腫瘍である。安全域 5mm 未満の場合明らかに再発率が高いという報告あることから、原発巣切除のための適切な安全域の設定は重要な予後因子の一つである。しかしながら、安全域の設定に関して視診や触診などの従来の方で異型性上皮および腫瘍性病変と正常組織を区別し外科的安全域を設定することは困難である。ヨード染色による生体染色は、口腔粘膜上皮の異型上皮や OSCC との判別に広く用いられている。これまでに、われわれは OSCC および周囲の上皮異形成部であるヨード不染域における Glucose transporter 1 (GLUT 1) の活性化によるグルコースの取り込みの増加と、グリコーゲン分解を促進するグリコーゲンホスホリラーゼの活性化が関連することを報告してきた(Xiao et al. 2013 and Aizawa et al. 2017)。しかしながら、グルコース、グリコーゲンの分解に関連する Glucose 6-phosphate (G6 P)が、ヨード不染域における解糖系、ペントースリン酸経路における役割は不明である。したがって本研究では、グリコーゲンの代謝に関連する Glucose-1 phosphate (G1P)および Glucose 6-phosphate (G6 P)の代謝、すなわち Glucokinase (GK)、Glucose 6-phosphatase (G6Pase)、Phosphoglucomutase3(PGM3)の活性化について検討を行った。併せて、OSCC 細胞におけるグリコーゲンおよび糖代謝を明らかにするために、メタボローム解析を用いて代謝の検討を行った。</p> <p>〔対象及び方法〕 当科で加療した OSCC22 例 (男性 12 例、女性 10 例、26 歳から 92 歳までで中央値は 73 歳) において、免疫組織化学的染色にて GK、PGM3、G6 Pase の発現を同一症例における病変部 (OSCC/異型性上皮) と正常粘膜と比較検討した。口腔粘膜上皮は表層、傍基底層、基底層の 3 層に分け、両者の細胞数を計測し陽性細胞数を比較した。加えて、その 22 例からランダムに 10 例を選択し capillary electrophoresis time-of-flight mass spectrometry: CE-TOFMS を用い代謝産物の解析を行い、同一患者における病変部と正常粘膜における発現量を比較検討した。</p> <p>〔結果〕 免疫組織化学的染色では、GK、PGM3 は病変と正常上皮で有意差を認めなかったが、GK の活性は正常粘膜および病変部両者で高かった。G6Pase は病変部で有意に増加していた。メタボローム解析では解糖系中間代謝産物は検出されないにも関わらず、最終産物の乳酸は検出された。ペントースリン酸経路は病変部で亢進している傾向がみられ、Guanine は病変部で有意に多く検出された。病変部でグルタミンの量が有意に増加しており、TCA 回路の代謝産物も病変部は正常粘膜よりも多い傾向を認めた。</p> <p>〔結論〕 異型上皮・OSCC 部では、細胞外からのグルコースの取り込み亢進、細胞内グリコーゲンの分解亢進、G6Pase の活性化により細胞内グリコーゲンの蓄積がみられる。その細胞内グリコーゲンは、解糖系ではなくペントースリン酸経路にて利用されていることが示唆された。Glutaminolysis が亢進し、アミノ酸の供給源となっていると共に、解糖系亢進により増加していると考えられていた乳酸の産生にも関与していると考えられた。</p>

