



Title	Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor promote lipid uptake and fatty acid oxidation in gastric cancer
Author(s)	川端, 浩太
Citation	大阪大学, 2025, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/101821
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

論文内容の要旨

Synopsis of Thesis

氏名 Name	川端 浩太
論文題名 Title	Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor promote lipid uptake and fatty acid oxidation in gastric cancer (脂肪分解活性化型リポ蛋白受容体は胃癌における脂質の取り込みと脂肪酸酸化を促進する)
論文内容の要旨 〔目的(Objective)〕 癌細胞では正常細胞とは異なる代謝を示すことが知られており、近年、癌細胞特有の脂質代謝が、新たな治療標的として注目されている。我々はこれまで、プロテオーム解析の結果、胃癌細胞で強発現を示すLipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR)を発見し、その機能阻害が細胞増殖抑制に関与することを報告した。LSRは、リポ蛋白質と結合する脂質受容体であり、脂質代謝経路を含む細胞内代謝との関連性が示唆されるものの、胃癌におけるその詳細は不明であった。本研究では、LSRが介在する細胞内脂質代謝経路に着目し、LSRの癌細胞における機能を明らかにするとともに、胃癌における臨床的意義を明らかにし、脂質代謝経路を標的とした新規治療法を開発することを目的とした。 〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕 ① <u>リポ蛋白質がLSR高発現胃癌細胞に与える影響の検討</u> 胃癌細胞株（NUGC-3、MKN74、MKN45）を用いて、LSRを含めた脂質取り込みに関わる分子の発現を、Western blottingで確認した。LSR高発現胃癌細胞株において、リポ蛋白質であるVery low-density lipoprotein (VLDL)の細胞内への取り込み、およびVLDL投与による細胞内脂肪滴の増加を、それぞれ蛍光染色を用いて確認し、またVLDLが時間依存的かつ濃度依存的に細胞増殖を促進することを確認した。さらに、LSRのknockdownによりその機能を阻害することで、それら全ての作用は相殺された。 ② <u>LSR高発現胃癌の臨床的意義の検討</u> 当院における2014年～2016年に根治手術を行った胃癌臨床検体105例を用い、免疫組織染色でLSRの発現、および脂肪滴の表面マーカーであるPerilipin 2の発現を評価した。その結果、LSRの高発現は、57例（54.2%）でみとめ、Perilipin 2の発現との間に、正の相関関係をみとめた。またLSR高発現群では、有意にリンパ節転移が多く、全生存期間（OS）が有意に短く、LSRの発現は、OSにおいて独立した予後不良因子であった。さらにLSR・Perilipin 2共に高発現を示した患者群が最も予後不良であり、LSRを介した細胞内脂肪滴の増加が予後に影響する因子であることが示唆された。 ③ <u>LSR高発現胃癌細胞における脂質代謝産物の解析</u> LSR高発現胃癌細胞株を用いて、VLDL投与の有無/LSRのknockdownの有無による4種の細胞群で、LC-TOFMSを使用したリピドーム解析を行った。73種類の脂質代謝物が検出され、代謝物の定量化を行った。その結果、トリグリセリドの主成分である長鎖脂肪酸、コレステロール、リン脂質が、それぞれVLDL投与により増加し、LSRのknockdownにより減少を示した。また脂肪酸のβ酸化の基質であるアシルカルニチンも同様の傾向を示し、LSR高発現胃癌細胞株において、LSRを介してVLDLが細胞内に取り込まれ、細胞内のβ酸化が亢進していることが示された。 ④ <u>LSR高発現胃癌における脂質代謝制御による新規治療法の検討</u> β酸化が腫瘍細胞増殖に及ぼす影響を、in vitroおよびin vivoで検討した。その結果、in vitroでは、LSR高発現細胞株で、β酸化阻害薬であるエトモキシルはLSRのknockdownと同様に、VLDLによる細胞増殖効果を抑制した。またLSR高発現胃癌細胞の異種移植マウスモデルを用い、高脂肪食摂取による腫瘍増殖効果を確認し、その効果はエトモキシルによるβ酸化抑制によって相殺された。また、腫瘍組織のKi-67スコアリングでは、通常食群と比較して高脂肪食群で、Ki-67指数が有意に増加し（通常食/生食群：48.6%、高脂肪食/生食群：74.1%）、さらにその高脂肪食によるKi-67指数の増加は、エトモキシル投与によって抑制された（高脂肪食/エトモキシル群：53.8%）。 〔総括(Conclusion)〕 胃癌細胞において、VLDLが癌細胞特異的に細胞表面に発現するLSRを介して細胞内に取り込まれ、さらに脂肪酸酸化によりエネルギー源として利用されることで腫瘍増殖効果を示した。またLSR高発現胃癌細胞では、in vitroおよびin vivoにおいて、脂肪酸酸化を制御することで、抗腫瘍効果が確認された。LSRを介する脂質代謝経路の阻害は、LSR高発現胃癌に対する新規治療戦略となる可能性がある。	

論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 川端 浩太			
論文審査担当者	(職)	氏 名	
	主 査	大阪大学教授	土岐祐一郎 署名
	副 査	大阪大学教授	小川 康亨 署名
	副 査	大阪大学教授	梁山 宏臣 署名

論文審査の結果の要旨

Lipolysis-stimulated lipoprotein receptor (LSR) は、悪性腫瘍の進展に関連する脂質受容体である。しかし、癌細胞内代謝に対する詳細な機序は不明である。本研究では、胃癌におけるLSRを介した脂質代謝のメカニズムを解明することを目的とした。胃癌細胞におけるリポ蛋白質であるVLDL投与による脂質代謝の変化を評価し、胃癌患者におけるLSR発現と脂肪滴形成の臨床的意義を評価した。また、胃癌細胞における脂肪酸酸化阻害の有効性についても、in vitroおよびin vivoで検討した。その結果、胃癌細胞において、VLDLが癌細胞特異的に細胞表面に発現するLSRを介して細胞内に取り込まれ、さらに脂肪酸酸化によりエネルギー源として利用されることで腫瘍増殖効果を示すことを明らかにした。またLSR高発現胃癌細胞では、in vitroおよびin vivoにおいて、脂肪酸酸化を制御することで、抗腫瘍効果を示すことを確認した。このことから、LSRを介する脂質代謝経路の阻害は、LSR高発現胃癌に対する新規治療戦略となる可能性が示され、本研究は学位の授与に値すると考えられる。尚、本論文は2024年9月にGastric Cancer誌に掲載された。