Osaka University Knowledge Archive

Title	Pyruvate Kinase M2 Modulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Chemotherapy Response by Regulating the Pentose Phosphate Pathway
Author(s)	福田, 周一
Citation	大阪大学, 2015, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/53930
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論　文　内　容　の　要　旨
Synopsis of Thesis

氏　名 Name	福田　周一
論文題名 Title	Pyruvate Kinase M2 Modulates Esophageal Squamous Cell Carcinoma Chemotherapy Response by Regulating the Pentose Phosphate Pathway (ピルビン酸キナーゼM2はペントースリン酸経路を制御することで食道扁平上皮癌の化学療法感受性を調節する)

論文内容の要旨

〔目　的(Purpose)〕

進行食道癌に対する標準治療は術前化学療法+手術である。しかし、化学療法の効果が低い症例は予後不良であり、治療成績向上には化学療法耐性の克服が必要である。近年のPETの進歩により、癌代謝、なかでも糖代謝が注目されている。癌細胞は有酸素条件にかかわらずATP産生を解糖系に依存し、Warburg効果として知られる特徴的な糖代謝を行う。ピルビン酸キナーゼ(PK)は解糖系のkey enzymeであるが、癌においては活性型のPKM1ではなく非活性型のPKM2がWarburg効果を制御することが知られている。これまでに、PKM2発現が癌の悪性度に関与することが様々な癌種で報告されているが、PKM2発現が化学療法感受性に与える影響についてはいまだ十分に検討されていない。本研究では、食道扁平上皮癌においてPKM2発現が化学療法耐性に関与するのか、そしてPKM2発現抑制が化学療法感受性の増強に関与するのか、さらに、その分子メカニズムについて検討した。

〔方法ならびに成績(Methods/Results)〕

食道扁平上皮癌205例(術前化学療法施行例105例、手術単独例100例)の切除標本を用いてPKM2の免疫組織化学染色を行った。205例中、101例(49.3%)がPKM2弱発現であり、104例(50.7%)がPKM2強発現を示した。PKM2強発現例は、弱発現例に比べて低分化癌が多く(p=0.0163)、壁深達度の深い症例が多かった(p=0.0027)。予後解析では、PKM2弱発現例の5年生存率が59.6%であるのに対して、強発現例の5年生存率は33.9%であり、PKM2強発現例は予後不良であった(p=0.0002)。多変量解析を行うと、分化度(p=0.0055)、壁深達度(p=0.0020)、リンパ節転移(<0.0001)とともにPKM2発現は独立した予後因子であった(p=0.0189)。また、術前化学療法施行例105例においてPKM2発現と化学療法効果の関係を検討すると、臨床効果はPKM2弱発現41例中、13例(31.7%)が非奏功例であるのに対し、PKM2強発現64例では31例(48.4%)が非奏功例であり、PKM2強発現例は化学療法の効果が低かった(p=0.0342)。組織学的効果においても同様にPKM2強発現例は化学療法の効果が低かった(p=0.0011)。以上より、食道扁平上皮癌においてPKM2強発現は予後不良因子であるとともに化学療法耐性に関与する因子であることが示唆された。

次に、PKM2強発現食道扁平上皮癌細胞株であるTE3を用いてPKM2発現と化学療法耐性の関連について検討した。シスプラチン暴露下にPKM2発現を抑制すると、cell viability assayにおいてシスプラチン感受性が増強した(p<0.0001)。またアポトーシスアッセイでもコントロールに比べてPKM2発現抑制株ではアポトーシス細胞が増加した(14.2% vs. 21.3%, p<0.0001)。また複数の食道扁平上皮癌細胞株(TE3、TE8、TE9、TE15)を用いてPKM2発現とシスプラチンに対するIC_{50}の関係を検討すると、両者に正の相関を認めた。以上より、PKM2強発現が食道扁平上皮癌の化学療法耐性に関与することがin vitro assayにおいても示唆された。

次に、PKM2強発現が化学療法耐性に関与するメカニズムについて検討した。PK活性の低下によりペントースリン酸経路が活性化し細胞内ROS産生が抑制されることに着目し、シスプラチン暴露下における糖代謝およびペントースリン酸経路の変化について検討した。TE3をシスプラチンに暴露しても、糖の細胞内取り込み量、PKM1およびPKM2の発現量は変化しなかった。一方、シスプラチン暴露によりPK活性は低下し、ペントースリン酸経路は活性化した。この結果より、PKM2強発現株ではPK活性を低下させることでペントースリン酸経路を活性化させ、化学療法耐性を獲得することが示唆された。そこで、TE3においてシスプラチン暴露下にPKM2発現を抑制して実験を行った。PKM2発現を抑制すると、PKM1の発現量が代償的に増加することによりPK活性は上昇した。さらにコントロールに比べてPKM2発現抑制株ではペントースリン酸経路は抑制され、結果として、細胞内ROS量が増加した。

〔総　括(Conclusion)〕

食道扁平上皮癌においてPKM2強発現が化学療法耐性に関与することを見出した。PKM2発現を抑制するとペントースリン酸経路が抑制され、細胞内ROS産生が増加することでシスプラチン感受性が増強した。以上より、食道扁平上皮癌において、PKM2は化学療法耐性克服のための有望な治療標的となる可能性が示唆された。

[Format-H07]

論文審査の結果の要旨及び担当者

（申請者氏名）　福田　周一

論文審査担当者		（職）	氏　名
	主　査	大阪大学教授	土岐 祐一郎
	副　査	大阪大学教授	猪阪 善典
	副　査	大阪大学教授	佐藤 太郎

論文審査の結果の要旨

進行食道癌に対する標準治療は術前化学療法+手術である。しかし、化学療法の効果が低い症例は予後不良であり、治療成績向上には化学療法耐性の克服が必要である。癌細胞は有酸素条件にかかわらずATP産生を解糖系に依存し、Warburg効果として知られる特徴的な糖代謝を行う。そのため、糖代謝は癌治療における治療標的であると考えられる。本論文は、Warburg効果を制御する重要な解糖系酵素であるピルビン酸キナーゼM2(PKM2)に注目して食道扁平上皮癌の化学療法耐性に関する研究を行った。

免疫組織化学染色、細胞実験の結果から、食道扁平上皮癌においてPKM2強発現が化学療法耐性に関与することを見出した。また、PKM2発現を抑制するとペントースリン酸経路が抑制され、細胞内ROS産生が増加することでシスプラチン感受性が増強することを明らかにした。これらの結果は、PKM2が食道扁平上皮癌の化学療法耐性克服のための有望な治療標的となる可能性を示唆するものであり、博士(医学)の学位授与に値する。