

## 論文の内容の要旨

氏名：武藤衣里

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：肝芽腫、腎ラブドイド腫瘍における栄養代謝経路に着目した腫瘍制御

＜背景と目的＞小児悪性固形腫瘍の治療成績は集学的治療により改善したが、ハイリスクな症例の予後は依然不良である。さらなる治療成績の向上と既存治療の強度低減の両立を可能とする新規治療法の開発が切望されている。近年、新たながん治療の標的として、がん特異的栄養代謝機構、なかでも糖、ケトン体代謝を標的としたケトン食療法（以下、本療法）が注目されている。本療法は成人がんの領域で、その有効性が広く報告されているが、小児悪性固形腫瘍における検討は限られている。本研究では細胞株を用いて、本療法によって肝芽腫(Hepatoblastoma; HB)、腎ラブドイド腫瘍(Rhabdoid tumor of the kidney; RTK)の増悪がないかを検討した。

＜対象と方法＞ヒト HB 細胞株として Huh6、ヒト RTK 細胞株として G401、WT-CLS1、コントロール細胞としてヒト正常包皮由来の線維芽細胞である HFF を使用した。通常グルコース濃度培地、グルコース不含培地、グルコース不含培地にケトン体(Acetoacetate; AcAcO,  $\beta$ -hydroxybutyrate;  $\beta$ -OHB)をそれぞれ添加した培地において、生存細胞数の割合、Adenosine triphosphate(ATP)産生量を検討した。またグルコース含有、ケトン体無添加において、ケトン体代謝酵素である Succinyl-CoA: 3-oxoacid CoA transferase(SCOT)、3-hydroxybutyrate dehydrogenase 1(BDH1)の発現解析を Quantitative RT-PCR(qRT-PCR)で行った。

＜結果＞Huh6、G401、WT-CLS1 において、グルコース欠乏下で生存細胞数の割合が低下し、ケトン体を添加しても改善しなかった。また Huh6、G401 においてグルコース欠乏下で細胞内 ATP 濃度が低下し、ケトン体を添加しても改善しなかった。WT-CLS1 では、各条件下で細胞内 ATP 濃度の変化は認めなかった。qRT-PCR では、Huh6、G401、WT-CLS1 において、コントロールと比較して SCOT、BDH1 の発現量が有意に低下した。

＜結語＞小児悪性固形腫瘍の肝芽腫、腎ラブドイド腫瘍細胞株において、本療法により増悪がないことを確認した。本療法が小児悪性固形腫瘍に対して有効な手段となり得る可能性が示唆された。