

## Serum depletion induced cancer stem cell-like phenotype due to nitric oxide synthesis in oncogenic HRas transformed cells

門司, 恵介

<https://doi.org/10.15017/1806867>

---

出版情報：九州大学, 2016, 博士（医学）, 課程博士  
バージョン：  
権利関係：全文ファイル公表済

(別紙様式2)

氏名	門司 恵介			
論文名	Serum depletion induced cancer stem cell-like phenotype due to nitric oxide synthesis in oncogenic <i>HRas</i> transformed cells			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	赤司 浩一
	副査	九州大学	教授	新井 文用
	副査	九州大学	教授	鈴木 淳史

### 論文審査の結果の要旨

癌細胞は増殖および生存のために、低栄養などの様々な外部環境変化の悪化に代謝やミトコンドリア酸化的リン酸化能を変化させるなど、多彩な適応応答機構を持っていると考えられる。しかし、癌細胞がどのようにして外部環境に対して適応応答するのか、さらにミトコンドリア呼吸能がどのように関わっているかは十分に明らかになっていない。

本研究では、癌におけるミトコンドリア呼吸能の必要性、低栄養状態における癌細胞の性質変化や応答メカニズムを解析し、ミトコンドリア呼吸能を標的とする新たな治療法の可能性を検討することを目的とした。

癌遺伝子である *HRasG12V* を導入し mouse embryonic fibroblast (MEF) を形質転換させたところ、癌細胞に特徴的なミトコンドリア呼吸能低下、足場非依存性増殖能を示した。しかしながらミトコンドリア呼吸能不全を起こした細胞は *HRasG12V* を導入しても足場非依存性増殖能が獲得できなかった。よってミトコンドリア呼吸能そのものは癌化に必要であることが示唆された。

次に低栄養環境のモデルとして 0.1%FBS の低血清状態に *HRasG12V* 発現細胞がどのように適応するかを検討したところ、低血清状態においては *HRasG12V* 発現細胞のミトコンドリア呼吸能が回復し、癌幹細胞関連マーカー遺伝子の発現や抗癌剤への耐性獲得が起こり、癌幹細胞に類似した変化が誘導されることを見出した。低血清状態では細胞内一酸化窒素(NO)産生が亢進しており、NO 合成酵素阻害剤である SEITU は低血清下で見られたミトコンドリア呼吸能の回復と癌幹細胞関連マーカー遺伝子の発現を抑制し、足場非依存性増殖能を阻害した。一方、10%FBS の状態で NO 供与体 SNAP は *HRasG12V* 発現細胞においてミトコンドリア呼吸能を亢進させた。これらの結果から、NO 産生亢進が低血清状態で誘導される上記変化の原因であると考えられた。

本研究において、*HRasG12V* 導入癌細胞が低血清状態で細胞内 NO 産生を亢進させ、ミトコンドリア呼吸能の上昇、癌幹細胞様の表現型を獲得するという新たなメカニズムを明らかにした。また本研究は NO 産生阻害やミトコンドリア呼吸能の阻害がある種の抗癌剤抵抗性癌細胞に対しては新たな治療法となる可能性を示唆するものである。

以上の研究成果は本分野における新しい知見であり、合議の結果、試験は合格と決定した。