

## T-box転写因子BRACHYURYによる口腔癌細胞における 癌幹細胞形質の制御機構：転写因子SOX2の関与

秋本，直柔

<https://hdl.handle.net/2324/1441154>

---

出版情報：九州大学，2013，博士（歯学），課程博士  
バージョン：  
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）

## 論文審査の結果の要旨

### T-box 転写因子 BRACHYURY による口腔癌細胞における癌幹細胞形質の制御機構 — 転写因子 SOX2 の関与 —

近年、悪性腫瘍において化学療法や放射線療法に対して抵抗性を持つ癌幹細胞の存在が指摘されており、新しい治療標的として注目されている。これまでに論文提出者の研究チームでは、培養ヒト腺様嚢胞癌細胞株 ACCS-GFP から *in vivo* selection により癌幹細胞様形質を有する造腫瘍性で高転移性の細胞株 ACCSM-GFP を分離樹立しており、T-box 転写因子 BRACHYURY をノックダウンすることにより ACCSM-GFP がもつ上皮間葉移行 (EMT) 形質、癌幹細胞様形質、自己複製能、造腫瘍性、転移能が抑制されることを明らかにした。しかし、BRACHYURY の機能に関しては不明な点が多いため、本研究では BRACHYURY が培養癌細胞株に癌幹細胞様形質を誘導しうるかについて検討を行った。

ACCS-GFP および培養ヒト扁平上皮癌細胞株 TF-GFP へ BRACHYURY 遺伝子と SOX2 遺伝子の単独あるいは両者の導入を行い、幹細胞マーカー、EMT 関連マーカー、スフェア形成能、細胞遊走能、原発巣離脱能を解析した。BRACHYURY 遺伝子単独の強制発現により、両細胞株で ZEB1、SNAIL、OCT4、REX1 の発現とスフェア形成能は軽度に亢進したが、その一方で原発巣離脱能は著明に亢進した。同様に、SOX2 遺伝子単独の強制発現では、両細胞株で SLUG と TGF- $\beta$  の発現とスフェア形成能は軽度に亢進し、その一方で原発巣離脱能は著明に亢進した。さらに BRACHYURY と SOX2 の両方の遺伝子を強制発現させたところ、幹細胞マーカー、EMT 関連マーカー、スフェア形成能、細胞遊走能、原発巣離脱能の全てに著明な亢進が認められた。

以上の結果より、癌幹細胞形質の抑制には BRACHYURY 遺伝子単独のノックダウンで十分であるものの、癌幹細胞形質の維持には BRACHYURY と SOX2 の両方の遺伝子が同時発現することが必須であると考えられた。以上のように、癌幹細胞形質の維持における BRACHYURY と SOX2 の遺伝子の関わりが示され、学位論文として十分に値するものと判断された。

### 博士学位論文審査結果の要旨及びその担当者

|               |  |
|---------------|--|
| （ふりがな）<br>氏 名 | あきもと なおなり<br>秋本 直柔   |
| 論文調査委員        | 主 査 九州大学 中村 誠司 教授<br>副 査 九州大学 久木田 敏夫 教授<br>副 査 九州大学 樋口 勝規 教授 |