

Role of Activating Transcription Factor 3 (ATF3) in Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-induced Sensitization of p53-deficient Human Colon Cancer Cells to Tumor Necrosis Factor (TNF)-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL)-mediated Apoptosis through Up-regulation of Death Receptor 5 (DR5) by Zerumbone and Celecoxib

枝川, 真

<https://hdl.handle.net/2324/1500602>

出版情報：九州大学, 2014, 博士 (医学), 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 (3)

氏 名：枝川 真

論 文 名：Role of Activating Transcription Factor 3 (ATF3) in Endoplasmic Reticulum (ER) Stress-induced Sensitization of p53-deficient Human Colon Cancer Cells to Tumor Necrosis Factor (TNF)-related Apoptosis-inducing Ligand (TRAIL)-mediated Apoptosis through Up-regulation of Death Receptor 5 (DR5) by Zerumbone and Celecoxib

(p53欠損ヒト大腸癌細胞の小胞体ストレス誘導性 TRAIL感受性増加における ATF3 の役割、特に zerumbone と celecoxib による DR5 発現上昇における転写因子 ATF3 の機能について)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

目的：DR5 は、TNF Receptor family に属する細胞膜受容体であり、リガンドの TRAIL と結合し、細胞死を引き起こす。我々は、最近、ヒト大腸がん細胞の DNA damage ストレス応答において、p53 とその標的転写因子 ATF3 とが、DR5 転写を協調的に誘導し、がん細胞の TRAIL 感受性を高めることを報告したが、がん細胞の約半数では p53 変異が認められる。そこで我々は、Zerumbone, Celecoxib による p53 非依存性 DR5 転写誘導経路と ATF3 の関係性についての詳細な解析を行った。

結果：p53 欠損ヒト大腸がん細胞株において、Zerumbone, Celecoxib は、ER ストレスマーカー、ATF3、DR5 を誘導し、ROS 阻害剤によってそれらの誘導は抑制された。さらに、ATF3 ノックダウンは、DR5 の誘導を mRNA、タンパク質、細胞表面発現のレベルで抑制した。また、DR5 レポーターアッセイによって、*DR5* 遺伝子プロモーター上の ATF/CRE 配列、CHOP 配列を介した転写制御が重要であることが示された。TRAIL による細胞死誘導は Zerumbone、Celecoxib との併用によって増強され、その機序には ATF3 を介した DR5 発現が必要であることが示された。

結論：Zerumbone, Celecoxib による p53 非依存性の DR5 転写誘導には、ROS-ER ストレス経路が重要であり、ストレス応答転写因子 ATF3 は activator として働くこと、p53 変異を有する治療抵抗性の難治がんにおいて、ROS-ER ストレス経路の活性化は TRAIL 療法の新たな戦略となる可能性があることが示唆された。