

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)

(別紙様式2)

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
論文調査委員	主査 九州大学 教授 北園 孝成 副査 九州大学 教授 田中 雅夫 副査 九州大学 教授 續 輝久

論文審査の結果の要旨

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。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 感受性を高めるが、がん細胞の約半数でのみ p53 変異が認められる。申請者は、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。

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。

以上のことにより 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。

以上の成績はこの方面の研究に知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったがいずれについても適切な回答を得た。

よって調査委員合議の結果、試験は合格と判定した。