九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

Doxycycline induces apoptosis via ER stress selectively to cells with a cancer stem cell-like properties:importance of stem cell plasticity

松元, 崇

https://doi.org/10.15017/1931780

出版情報：九州大学, 2017, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：CC BY-NC-SA

氏　　名：松元　崇

論 文 名：Doxycycline induces apoptosis via ER stress selectively to cells with a cancer stem cell-like properties: importance of stem cell plasticity

（ドキシサイクリンは癌幹細胞様特性のある細胞に選択的に小胞体ストレスを与えアポトーシスを誘導する：癌幹細胞可塑性の重要性）

区　　分：甲

論　文　内　容　の　要　旨

固形癌細胞の集団の中にも、幹細胞に多く見られる遺伝子を発現する細胞が存在する。そのような幹細胞様の特性を持つ癌細胞が、化学・放射線療法に抵抗性を示し、転移や再発に寄与しているとの癌幹細胞という概念が提唱されている。しかし、そのような癌幹細胞が真の幹細胞なのかは必ずしも確定していない。また固形癌の微小環境におけるそのような癌幹細胞の性質や特異的治療も未だ明確ではない。

本研究では、前立腺癌細胞株 PC-3 を用いた非接着性・球形培養（Sphere-forming-assay）において、癌幹細胞の代表的マーカーの一つとされる CD44v9 を発現する細胞を幹細胞様癌細胞として、幹細胞様特性の獲得及び抗菌薬ドキシサイクリンの増殖阻害効果について検討した。

Sphere 形成培養においては全ての細胞が選択されることなく CD44v9 および幹細胞に特徴的な多くの遺伝子を発現し、抗癌剤耐性を示したが、培養環境を元に戻すとその特性は消失した。つまり、この細胞株における幹細胞様特性の発現は可逆的であり、培養環境による可塑性が示された。さらにマウス異種移植モデルでも、CD44v9 発現の可塑性が確かめられた。

Sphere 形成細胞では酸化的リン酸化の亢進やミトコンドリアと小胞体の接着膜(mitochondria-associated membrane : MAM)の増加が認められ、幹細胞様癌細胞の新たな特性と考えられた。ミトコンドリアのリボソームも標的とするドキシサイクリンはミトコンドリアの翻訳を阻害し、Sphere 形成細胞特異的に小胞体ストレス activating transcription factor 4(ATF4) を増加させ、続いて p53-upregulated modulator of apoptosis(PUMA)依存的なアポトーシスを誘導することを初めて見出した。マウス異種移植モデルでも、ドキシサイクリンの CD44v9 陽性細胞に対する増殖抑制作用を確認した。

本研究において、いわゆる固形癌幹細胞の少なくとも一部は、微小環境に依存して可逆的に幹細胞様特性を示す細胞群である可能性を示す新しい分子学的知見を得た。さらに、酸化的リン酸化が癌幹細胞に対する新たな分子標的となる可能性も示した。