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

（別紙様式２）

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
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　　加藤　聖子

論　文　審　査　の　結　果　の　要　旨

癌細胞の集団の中には、自己複製能、分化能を持つ癌幹細胞が存在し、化学・放射線療法に抵抗性を示すことから転移や再発の原因に寄与するという癌幹細胞の概念がある。そのため、癌幹細胞に対して特異的な治療が必要とされているが、癌の不均一な微小環境における癌幹細胞の性質や癌幹細胞の特異的治療は未だ明らかになっていない。in vitroにおけるsphere形成培養では、非接着性で球形の癌幹細胞様細胞を培養することができる。この培養条件下において、抗菌薬であるドキシサイクリンの細胞増殖抑制が報告されているが、そのメカニズムは不明であった。

本研究ではsphere形成培養において、どのような過程で癌幹細胞様特性を獲得するか、どのような機序でドキシサイクリンが増殖抑制効果を示すのかについて、エネルギー産生の中心的役割をするミトコンドリアに着目し、研究を行った。Sphere形成培養において前立腺癌細胞株PC-3は全ての細胞が選択されることなく癌幹細胞マーカーCD44v9を発現するが、培養環境を元に戻すと消失した。よって、この培養系においては全ての癌細胞が培養環境に適応し癌幹細胞マーカーを発現するが、この癌幹細胞様特性は可逆的であることが示された。また、ミトコンドリアの酸素消費量の上昇やミトコンドリアと小胞体の接着膜(mitochondria-associated membrane ： MAM)の増加は新たな特性と考えられた。そして、ドキシサイクリンはミトコンドリアを標的としMAMを介して小胞体ストレスであるactivating transcription factor 4 (ATF4) を増加させ、続いてアポトーシス促進因子のp53-upregulated modulator of apoptosis (PUMA) 依存的なアポトーシスを誘導することが分かった。また、ドキシサイクリンによるMAMの破綻も直接的にアポトーシスに繋がっていた。さらに、In vivoにおけるマウス異種移植モデルでは、ドキシサイクリンがCD44v9陽性細胞に対して増殖抑制効果を示した。

本研究において、Sphere形成培養では可塑性のある癌幹細胞様特性が示され、ドキシサイクリンのミトコンドリア翻訳抑制作用により小胞体ストレスを介したアポトーシスが誘導された。この結果は、癌細胞株が可塑性のある癌幹細胞様特性を示すという新しい分子学的見解であり、癌幹細胞の性質やミトコンドリアを標的とする新たな治療に重要な洞察を与えた。以上の結果は、この分野に新しい知見をもたらしたと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験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、試験は合格と決定した。