

Differentiation - inducing factor - 1 suppresses cyclin D1 - induced cell proliferation of MCF - 7 breast cancer cells by inhibiting S6K - mediated signal transducer and activator of transcription 3 synthesis

哲翁, ふみ

<https://doi.org/10.15017/4060082>

出版情報 : 九州大学, 2019, 博士 (歯学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : © 2019 The Authors. Cancer Science published by John Wiley & Sons Australia, Ltd on behalf of Japanese Cancer Association. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution - NonCommercial License.

氏名	哲翁 ふみ			
論文名	Differentiation - inducing factor - 1 suppresses cyclin D1 - induced cell proliferation of MCF - 7 breast cancer cells by inhibiting S6K - mediated signal transducer and activator of transcription 3 synthesis (DIF-1はS6Kを介したSTAT3の翻訳抑制によってcyclin D1の発現を減弱し、MCF-7細胞の増殖を抑制する)			
論文調査委員	主査	九州大学	教授	重村 憲徳
	副査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副査	九州大学	教授	中村 誠司

論文審査の結果の要旨

Differentiation-inducing factor (DIF) は、細胞性粘菌 *Dictyostelium discoideum* から分泌され、柄細胞への分化を誘導する物質であるが、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3 (GSK-3) の活性化を介して様々な細胞の増殖抑制作用を示すことが報告されている。しかし、その詳細な分子機序は不明であったため、本研究では、乳癌培養細胞であるMCF-7を用いて、DIF-1による増殖抑制分子機序の解明を試みた。

はじめに、BALB/cヌードマウスの乳腺にMCF-7細胞を接種することで担癌マウスを作成し、DIF-1経口投与による増殖抑制効果を調べたところ、明らかな副作用なしに癌の大きさが有意に小さくなることが分かった。次に、MCF-7細胞を用いた *in vitro* 解析を行なった結果、DIF-1添加により濃度依存的な増殖抑制がみられ、細胞周期がG₀/G₁期で停止していること、そして、G₀/G₁期の制御因子であるcyclin D1タンパク質の発現が有意に低下することが分かった。さらに、これまで報告されてきた他の癌種と異なり、GSK-3の活性化を介することなく、cyclin D1の発現が低下していることが分かった。Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) は、様々な癌において恒常的に活性化しており、乳癌においてはその40%以上で活性亢進がみられる。また、cyclin D1がSTAT3の標的遺伝子であることから、DIF-1のターゲットがSTAT経路である可能性が予想された。そこで、MCF-7細胞を用いて解析した結果、DIF-1はSTAT3の発現を抑制し、さらに、転写阻害剤のアクチノマイシンDや翻訳阻害剤のシクロヘキシミドを用いた実験から、DIF-1はSTAT3のmRNAからタンパク質への翻訳を阻害することが分かった。最後に、ribosomal protein S6 kinase (p70^{S6K}/p85^{S6K}) を活性化してタンパク質翻訳を調整することが知られているmammalian target of rapamycin (mTOR) シグナルに着目して解析を行ったところ、MCF-7細胞においてDIF-1はわずか30分でp70^{S6K} (Thr389) とp85^{S6K} (Thr412) のリン酸化レベルを減少させた。さらに、mTOR阻害剤であるラパマイシン添加により、STAT3とcyclin D1のタンパク質発現がともに減少することが分かった。以上のことから、DIF-1はS6Kを介したSTAT3の翻訳抑制によってcyclin D1の発現を減弱させ、増殖を抑制している可能性が示唆された。

これらの知見には新規性があり、博士(歯学)の学位授与に値する。