

N-acetyl cysteine induces quiescent-like pancreatic stellate cells from an active state and attenuates cancer-stroma interactions

馮, 海旻

<https://hdl.handle.net/2324/4495969>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (医学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : (c) The Author(s). 2021 Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License.

氏 名： 馮 海旻

論 文 名： N-acetyl cysteine induces quiescent-like pancreatic stellate cells from an active state and attenuates cancer-stroma interactions
(N-アセチル・システインが活性化膵星細胞を休止状態に誘導し、
癌-間質相互作用を減弱する)

区 分： 甲

論 文 内 容 の 要 旨

背景：膵星細胞（PSC）は膵癌の微小環境の大部分を占める細胞であり、膵癌細胞（PCC）の悪性度を促進させる。最近、抗線維薬が癌治療に対して有効な治療戦略であることが明らかになったが、臨床試験での有効性はまだ示されておらず、詳細なメカニズムはまた解明されてない。今回の研究で用いた N-アセチル・システイン（NAC）は、肺線維症の治療薬である。もう一つ用いた薬剤である Pioglitazone（ピオグリタゾン）はペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体のアゴニストで 2 型糖尿病の治療薬であるが、最近、膵癌の転移を抑制することが報告された。しかし、これら 2 つの薬剤が癌-間質相互作用に与える影響についての研究はない。

方法：NAC 処理あるいは未処理の PSC における α -smooth muscle actin(α -SMA)の発現量と脂肪滴量を検討した。また、NAC 処理後の PCC と PSC における細胞増殖能、遊走能、浸潤能と酸化ストレスレベル変化も検討した。間接的な共培養システムを用いて、PCC と PSC の増殖能、遊走能、浸潤能を検討した。また、NAC と Pioglitazone 併用効果について PCC と PSC で測定した。In vivo で、KPC マウス由来のオルガノイド細胞と PSC 細胞を共移植して、皮下腫瘍形成実験モデルと脾注転移モデルで NAC と Pioglitazone の治療効果を検討した。

結果：In vitro で、NAC は PSC の増殖能、遊走能、浸潤能を抑制したが、PCC ではこれらの機能をほとんど抑制しなかった。NAC は PSC における酸化ストレスレベルと α -SMA, collagen type I の発現量を減少させ、PSC における脂肪滴を増加させ、PSC を休止化状態に誘導した。また、PSC と PCC は互いの増殖能、遊走能、浸潤能を促進するが、NAC を投与することによってこれらの促進作用が減弱された。さらに、Pioglitazone は NAC による PSC 休止化状態を維持し PCC の抗癌剤に対する治療感受性を高めた。In vivo で、NAC と Pioglitazone の併用治療によって、間質成分と酸化ストレスレベルが減少して、腫瘍サイズと肝転移が抑制された。

結論：NAC は PSC の活性化を抑制して、癌-間質相互作用を減弱する。さらに、NAC によって誘導された休止化状態が、pioglitazone によって維持される。