

An ex vivo organ culture screening model revealed that low temperature conditions prevent side effects of anticancer drugs

田, 甜

<https://hdl.handle.net/2324/5068181>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (歯学) , 課程博士
バージョン :

権利関係 : This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format



氏 名	田 甜			
論 文 名	An ex vivo organ culture screening model revealed that low temperature conditions prevent side effects of anticancer drugs (ex vivo 器官培養スクリーニングモデルによる、低温刺激における抗がん剤副作用回避メカニズムの解明)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	自見 英治郎
	副 査	九州大学	教授	兼松 隆
	副 査	九州大学	教授	清島 保

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

がん治療の発展により、がん患者の生存率が向上する一方で、抗がん剤による副作用は重要な課題となっている。歯、毛、唾液腺および味蕾などの上皮-間葉相互作用により形成される器官は細胞増殖が盛んであることから抗がん剤の影響を受けやすく、歯の形成不全、脱毛、口渇感および味覚異常といった副作用が起こりやすい。シクロホスファミド(CPA) は小児白血病の治療薬であり、副作用として歯の形成不全が生じることが報告されている。本研究では、器官培養法を用いて、CPA の副作用誘導機構を解明し、新たな副作用抑制モデルを確立した。マウス形態形成期にあたる E14 および E16 の歯胚に CPA を添加したところ、成長阻害を認めたが、分化期である E18 の歯胚では、形成阻害は認められなかった。次に免疫組織化学染色法、TUNEL 法および qRT-PCR 法にて解析を行ったところ、CPA 添加群の上皮細胞と間葉細胞の両方においてアポトーシスの誘導、細胞の増殖および分化の抑制を認めた。また、共焦点レーザー顕微鏡を用いて三次元的に計測したところ、CPA 添加群の歯胚の大きさおよび厚さが有意に減少していた。歯原性上皮幹細胞株 M3H1 を用いた解析でも、同様にアポトーシスの誘導、細胞の増殖・分化抑制を認めた。CPA を添加する最初の3日間のみ 25℃の低温刺激下で器官培養法を行った結果、正常な歯胚形成が認められた。毛の器官培養法においても同様の結果が得られた。低温培養では CPA 投与群でも、アポトーシスは誘導されず、細胞増殖および分化は対照群と有意な差が認められなかった。次に、通常培養および低温培養で CPA を投与した歯胚の遺伝子発現を解析したところ、低温培養を行った歯胚において、G1/S 細胞周期チェックポイントに関連する遺伝子群の発現が低下した。低温培養の M3H1 では、Rb のリン酸化が阻害され、G1/S 細胞周期チェックポイントである R ポイントを乗り越えられずに、G1期での細胞周期停止が起こった。この結果は、低温培養による細胞の S 期進行阻害と G1 期蓄積により、CPA の架橋反応による細胞障害を防ぐことができることを示唆した。以上の結果から、CPA は形態形成期歯胚の細胞増殖、分化を抑制しながらアポトーシスを誘導することで形成不全を引き起こすと考えられた。また、低温培養により、CPA の臓器形成に与える副作用が回避できた。

以上の結果より、低温治療が、特に小児期における抗がん剤の副作用を軽減できる可能性を示しており、今後の臨床応用に大きな期待ができる。従って、博士（歯学）の学位授与に値する。