

EMT-like phenomenon and cell cycle arrest are induced by ribosome incorporation into human breast cancer cell

工藤, 三希子

<https://hdl.handle.net/2324/6787438>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (システム生命科学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :



氏 名	工藤 三希子			
論 文 名	EMT-like phenomenon and cell cycle arrest are induced by ribosome incorporation into human breast cancer cell (ヒト乳がん細胞へのリボソーム導入は EMT 様の現象と細胞周期停止を引き起こす)			
論文調査委員	主 査	九州大学	教授	太田 訓正
	副 査	九州大学	教授	齋藤 大介
	副 査	九州大学	教授	田村 茂彦
	副 査	九州大学	教授	松尾 直毅

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

本研究では、リボソームをヒト乳がん細胞株（MCF 7 細胞）に導入することで、リボソームによる細胞の形質転換機構について新しい知見が得られた。MCF 7 細胞にリボソームを導入すると、培養開始 3 日目から増殖が抑えられ、培養 7 日目には細胞塊を形成し、細胞増殖が著しく減少していた。リボソーム導入により形成された MCF 7 細胞塊を、脂肪細胞や骨芽細胞へ分化誘導した結果、MCF 7 細胞が脂肪細胞と骨芽細胞へ形質転換されることが分かった。これらの結果から、リボソームはがん細胞においても細胞の形質転換を誘導することが明らかになった。次に、MCF 7 細胞に BrdU を取り込ませて細胞増殖活性を調べた結果、培養 7 日目のリボソーム導入細胞において、増殖活性が減少することが分かった。さらに、細胞の増殖状態を示す Ki67 の染色様式によって細胞周期を分類した結果、リボソームを導入した細胞では G0 期が増加していることが分かった。リボソームを導入した MCF 7 細胞では、細胞周期の G0 期から G1 期への移行を制御する CyclinD1 の発現が減少していた。すなわち、リボソーム導入細胞では、CyclinD1 の発現が抑えられ、細胞周期の G0 期から G1 期への移行が抑制された結果、細胞周期が停止することが考えられた。がん細胞の特徴である転移能を調べるために、上皮間葉転換（Epithelial Mesenchymal Transition）マーカーである Snail の発現を SDS-PAGE とウェスタンブロッティング法により調べた結果、リボソームを導入した MCF 7 細胞では、リボソーム導入 1 時間後から Snail の発現が誘導されることが分かった。また、乳がん細胞特異的マーカーであるエストロゲンレセプター α の発現が時間と共に減少していたことから、リボソーム導入によって乳がん細胞としての特徴が低下していることが示唆された。さらに、オートファジーマーカーである LC3a/b の発現と腫瘍形成抑制因子である p53 の発現が、リボソームの導入により誘導されていることも明らかになった。以上の結果をまとめると、リボソームを MCF 7 細胞に取り込ませると、細胞増殖が停止し、EMT 様の現象とオートファジーが誘導されたことから、全ての現象には p53 が関与していることが考えられた。リボソーム導入でなぜ p53 の発現が誘導されるのかは明らかになっていないことから、今後はリボソーム導入による細胞周期停止メカニズムの解明のため、p53 の発現制御に注目して研究を進める必要がある。本研究は、細胞生物学において重要な貢献であることから、博士（システム生命科学）の学位に値すると認める。