Valproic acid inhibits irradiation-induced epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like characteristics in esophageal squamous cell carcinoma

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/48169

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号　医薬保博甲第88号　氏名　金本　斐子
論文審査担当者　主査　大井　章史
副査　絹谷　清剛
源　　利成

学位請求論文
題　　名　Valproic acid inhibits irradiation-induced epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like characteristics in esophageal squamous cell carcinoma

掲載雑誌名　International Journal of Oncology　第 49 巻 第5号1859頁～1869頁2016年9月掲載

食道癌は、5年生存率20%以下と予後不良で根治困難な癌の一つである。近年、癌細胞の浸潤・転移、治療抵抗性の要因として上皮間葉転換（Epithelial to Mesenchymal Transition: EMT）や癌幹細胞様形質の獲得が関与している事が明らかとなってきた。放射線治療は食道癌に対する主要な治療法であるが、放射線照射が EMT と癌幹細胞様形質への誘導を促進し、転移・浸潤能を増強する可能性が示唆されている。また近年ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（Histone deacetylase inhibitor: HDACi）は抗腫瘍効果とEMT阻害作用による転移抑制効果のあることが明らかとなってきた。そこで本研究では、食道癌細胞における放射線のEMTならびに癌幹細胞様形質の誘導作用を基礎的に検討するとともに、HDACi作用を有する Valproic acid(VPA)による放射線誘導性EMTならびに癌幹細胞様形質獲得の抑制効果とそのメカニズムを検討した。

まず、食道扁平上皮癌細胞株TE-9を用い2Gyの放射線単回照射を行い、細胞形態変化及び、EMTマーカーの発現状況、癌幹細胞マーカー（CD44）の発現変化を蛍光免疫染色とWestern blottingにより経時的に評価した。その結果放射線照射により、TE-9 細胞の細胞形態は紡錘状に変化し、細胞間隙は粗となった。また、上皮系マーカーの発現減少、間葉系マーカーの発現増加、β-catenin の核内移行を認めた。更に放射線照射が、遊走浸潤能を増強する事をinvasion assayとmigration assayにより確認した。また放射線照射はTGF-β の発現増強に関与するHIF-1α の発現を増強し、EMT の主要な経路である smad2/3 のリン酸化を亢進、転写調節因子の発現とその下流の細胞外基質分解酵素の発現を増強した。さらに、放射線照射は癌幹細胞形質マーカーであるCD44の発現を誘導した。以上より致死量に至らない放射線照射は食道癌細胞にEMTと癌幹細胞様形質を誘導し浸潤遊走能を亢進させることが明らかとなった。次にTE-9細胞に対し腫瘍増殖抑制効果があり、且つ殺細胞効果のない1mMのVPAによる放射線誘導EMT・癌幹細胞様形質獲得抑制効果を検討したところVPAは上記全ての変化を抑制した。

以上の結果より、放射線照射が、食道癌細胞に EMT や癌幹細胞様形質への変換を誘導し、治療抵抗性につながる事が示唆された。またVPA併用による放射線治療は、EMTや癌幹細胞様形質への変換を抑制することにより、癌細胞の治療抵抗性や転移浸潤能亢進を抑制しうる有用な治療法である可能性が示唆された。

本研究は、食道癌細胞の放射線照射におけるEMT・癌幹細胞様形質の誘導、とVPAによるその抑制効果を解明したもので、臨床応用の期待できるすぐれた研究であり、本学の学位授与に値するものと評価された。