





Glycogen synthase kinase 3 β inhibition sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide by affecting O6-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation via c-Myc signaling

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/2297/39452

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 甲第2355号 氏名 ピコ イリア 
論文審査担当者 主査 佐藤 博 
副査 大島 正伸 
矢野 聖二 

学位請求論文

題 名 Glycogen synthase kinase 3 β inhibition sensitizes human glioblastoma cells to temozolomide by affecting O⁶-methylguanine DNA methyltransferase promoter methylation via c-Myc signaling.

グリコーゲンシンターゼ-3 β の阻害による c-Myc を介した MGMT プロモーターメチル化促進に起因する膠芽腫細胞のテモゾロミド感受性増強効果

掲載雑誌名 *Carcinogenesis* 2013年 掲載予定

グリコーゲンシンターゼキナーゼ(GSK)3 β は糖代謝の経路で発見されたセリン・スレオニンキナーゼで糖代謝をはじめ細胞周期、増殖・分化、アポトーシスなどを制御することが知られている。近年 GSK3 β はヒトがんの悪性形質に関与していることが明らかとなっている。膠芽腫 (glioblastoma) はヒトがんの中で最も難治なものの一つで、いかなる治療を行っても根治は不可能である。現在、標準治療薬として使用されているアルキル化剤テモゾロミドは、DNA 修復酵素である O⁶-methylguanine-methyltransferase (MGMT) の発現が高いほどその効果は低く、MGMT promoter 領域がメチル化されている場合は発現が抑制されテモゾロミドの効果が高い。現在までの検討で膠芽腫細胞株や膠芽腫組織において活性化型 GSK3 β が過剰発現し、GSK3 β の活性阻害により膠芽腫細胞の生存や増殖が抑制されることが明らかになっている。本研究では GSK3 β 阻害によるテモゾロミドに対する膠芽腫細胞の感受性増強作用とそのメカニズムを解析した。

GSK3 β 阻害医薬品の投与を死亡直前まで受けた剖検検体で GSK3 β の基質であるグリコーゲンシンターゼのリン酸化が初発時検体と比較し抑制されているとともに MGMT の発現が低下していた。これは GSK3 β 阻害医薬品がヒト膠芽腫組織において作用し GSK3 β の活性化を阻害したことと、これにより MGMT の発現が低下したことを示唆している。膠芽腫細胞株においてテモゾロミドと AR-A014418 の併用は相加的、相乗的な細胞増殖抑制効果を示した。AR-A014418 により MGMT promoter のメチル化は促進し MGMT の発現は抑えられた。そのメカニズムとして c-Myc が MGMT promoter に結合し DNA メチル化酵素 DNA (cytosine-5-)methyltransferase 3 alpha (DNMT3A) がリクルートされることが明らかとなった。

本研究では膠芽腫において GSK3 β 阻害によるテモゾロミドに対する膠芽腫細胞の感受性増強作用は、c-Myc を介して MGMT promoter のメチル化が促進され MGMT の発現が抑えられることに起因することを初めて明らかにした。これは膠芽腫に対してテモゾロミドと併用する GSK3 β 阻害療法の正当性を支持する科学的基盤となる結果であり、脳腫瘍学に貢献し学位に値する研究であると評価された。