Efficient inhibition of human telomerase reverse transcriptase expression by RNA interference sensitizes cancer cells to ionizing radiation and chemotherapy

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: Nakamura, Mitsuhiro メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/14745

学位授与番号	乙第 1611 号
学位授与年月日	平成 17 年 9 月 7 日
氏　　名	中村　充宏
学位論文題目	Efficient Inhibition of Human Telomerase Reverse Transcriptase Expression by RNA interference Sensitizes Cancer Cells to Ionizing Radiation and Chemotherapy （RNAi によるｈＴＥＲＴの抑制は癌細胞の放射線および抗癌剤の感受性を増強させる）
論文審査委員	主　査　　教　授　　吉本　谷博 副　査　　教　授　　村上　清史 松井　　修

内容の要旨及び審査の結果の要旨

[目的]テロメレースは染色体末端のテロメアを伸長する酵素として癌細胞特異的に活性化されている。今回癌細胞のテロメレース活性を RNA interference(RNAi)により阻害することが癌遺伝子治療へのストラテジーとなるか検討した。

[方法]テロメレースの触媒サブユニットである human Telomerase Reverse Transcriptase(hTERT)の mRNA をターゲットとした small interfering RNA を作製し、Retrovirus あるいは Plasmid vector を構築した。これら vector を子宮頚癌細胞株である HeLa、SiHa に感染させ、テロメレース活性が消失、減弱した細胞を樹立した。これら細胞の増殖能や放射線及び抗癌剤に対する感受性を検討した。

[結果]得られた clone はテロメレース活性、hTERT mRNA の発現共に抑制されておりテロメア長は control に比べ著明に短縮していた。また HeLa の 3'-overhang(3'-OH)を測定したところテロメレース活性が抑制された clone では 3'-OH の短縮が認められた。テロメレース活性が抑制された HeLa clone を再度 single clone にしたところほとんどの clone は senescence になった。In vitro での細胞増殖は control に比べ著明に阻害された。Soft agar でのコロニー形成、ヌードマウスの皮下接種共テロメレース活性が抑制された clone の造腫瘍能は有意に抑制された。

X 線を照射したところテロメレース活性が阻害された細胞では放射線量依存的に著明な感受性増強効果を認めた。また抗癌剤である Cisplatin、Paclitaxel 投与では感受性に差を認めなかったが Doxorubicin、CPT-11、Bleomycin、Etoposide 投与ではテロメレース活性が阻害された細胞では control に比べ有意に感受性増強を認めた。

[考察] RNAi による癌細胞のテロメレース活性の抑制は細胞増殖能や造腫瘍能を阻害し、細胞を senescence へと向かわせた。また放射線照射と抗癌剤投与による相乗効果を認めた。これらよりテロメレースを分子標的とした癌遺伝子治療の可能性が示唆された。

またテロメレース活性の存在は放射線及び抗癌剤感受性に影響を与えた。この現象は DNA strand break を引き起こす治療にのみ認められたことよりテロメレースが DNA の修復に関与している可能性が示唆された。