大腸癌培養細胞株の増殖に対するバフィロマイシンA1の抑制効果

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 岩田, 啓子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15599

学位授与番号	医博甲第1428号
学位授与年月日	平成12年4月30日
氏　　名	岩田啓子
学位論文題目	大腸癌培養細胞株の増殖に対するバフィロマイシン A_1 の制御効果
論文審査委員	主査　教授　三輪晃一
	副査　教授　磨伊正義
	教授　佐々木琢磨

内容の要旨及び審査の結果の要旨

液胞型プロトンポンプ（vacuolar type H^+-ATPase、V-ATPase）は、第三のプロトンポンプ（V-type）として最近発見されたものであり、正常細胞ではライソゾームやエンドゾームなどの細胞内膜系に存在する。最近、このプロトンポンプが膵癌を含むいくつかの癌細胞に過剰発現していることが報告されている。

マクロライド系抗生物質であるバフィロマイシンA1（bafilomycin A1）は、液胞型プロトンポンプの特異的阻害剤で種々の培養細胞の増殖をナノモルレベルで濃度依存性に抑制する。しかも、正常細胞と癌細胞とではバフィロマイシン A1 に対する感受性に差があることが報告され、この感受性の差は癌治療の標的になりうると考えられる。しかし、バフィロマイシン A1 の固形癌に対する抗腫瘍効果についての検討は、膵癌での報告がみられるにすぎず、また、その効果はアポトーシスの関連が示唆されているものの、その詳細な機序については解明されていない。そこで本研究では、固形癌の中でも膵癌と同様に p53 遺伝子異常、抗癌剤への抵抗性を有し、アポトーシスに陥りにくいとされている、分化度の異なる 6 種類のヒト大腸癌培養細胞株を用いて、バフィロマイシン A1 のアポトーシスを介した増殖抑制効果およびアポトーシス実行過程での形態学的変化やアポトーシス関連分子の関与について検討した。

得られた成績は次のように要約される。

1）MTT アッセイ法による増殖抑制の検討では、72 時間培養での IC50 値はいづれも 5 nM から 25 nM と極めて感受性が高かった。

2）液胞型プロトンポンプの特異的阻害剤バフィロマイシン A1 処理によるヒト大腸癌培養細胞株で観察されたアポトーシスは p53 蛋白や細胞周期とは無関係に誘導された。

3）バフィロマイシン A1 処理による主要なアポトーシス実行経路はカスパーゼ 9、カスパーゼ 3 を介したミトコンドリア依存性経路であった。

4）バフィロマイシン A1 処理によるアポトーシスは細胞内低 pH とは無関係に実行されていた。

これらの成績は、バフィロマイシン A1 処理によるヒト大腸癌培養細胞株 HT-29 でのアポトーシスは、p53 蛋白や細胞周期とは無関係で、カスパーゼ 9 およびカスパーゼ 3 を介したミトコンドリア依存性経路であることを示唆した。

本研究は、大腸癌細胞で過剰発現している液胞型プロトンポンプを標的にした新しい大腸癌治療の可能性を示唆する価値ある研究と評価された。