

論文内容要旨

しめい 氏名	かんの ちひろ 菅野 千敬
学位論文題名	LXR アゴニストはコレステロール排出を促進して口腔扁平上皮癌細胞の細胞増殖を抑制する
<p>【背景と目的】 コレステロールは生体に必須の脂質であり、細胞膜の形態保持やシグナル伝達、膜輸送において重要な役割を果たしている。Liver X Receptor (LXR) はコレステロール代謝や糖代謝、抗炎症作用、細胞増殖抑制作用などに関与する転写因子であり、標的分子の一つである ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1) の発現制御を介して細胞内からのコレステロール排出を調節している。LXR は、コレステロール排出作用により高脂血症や動脈硬化を改善するだけでなく、乳癌等の癌細胞において細胞増殖を抑制することが報告されている。我々は LXR の癌細胞増殖抑制作用に着目し、これまでに口腔扁平上皮癌細胞における LXR の発現や、LXR アゴニストによる細胞増殖抑制作用について研究を行い、発表してきた。しかし実際のヒト口腔扁平上皮癌組織における LXR の発現や、LXR アゴニストによる細胞増殖抑制作用の詳細なメカニズムは全く分かっておらず、本研究ではその解明を目的に検討を行った。</p> <p>【方法】 まず我々は、実際の口腔扁平上皮癌切除組織における LXR の発現を検討した。次に、ヒト口腔扁平上皮癌細胞株 SAS を用いて、LXR アゴニスト (T0901317) による細胞増殖抑制作用のメカニズム解明を <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> の両面から行った</p> <p>【結果】 ヒト口腔扁平上皮癌組織において、LXRαは正常上皮に比べ発現が亢進し、LXRβは発現が低下することが明らかとなった。次に、SAS 細胞を T0901317 で処置し細胞周期の解析を行ったところ、G1 期停止細胞の増加を認めた。また、T0901317 処置により ABCA1 発現は亢進し、細胞内コレステロール量は低下した。一方、ABCA1 発現をノックダウンすると、細胞増殖は亢進し、細胞内コレステロール量が増加した。また、ABCA1 発現ノックダウンにより、T0901317 の細胞増殖抑制効果、細胞内コレステロール量の低下作用は減弱した。更に、SCID マウス皮下へ SAS 細胞を移植し T0901317 の抗腫瘍効果を検討したところ、腫瘍重量の減少や細胞増殖能の低下、腫瘍組織内の ABCA1 発現亢進やコレステロール量の低下を認めた。</p> <p>【結論】 今回我々は、ヒト口腔扁平上皮癌組織における LXR の発現分布を明らかにした。また、T0901317 による細胞増殖抑制作用が、ABCA1 の発現亢進を介した細胞内コレステロール量の減少によるものであること、担癌マウスにおいても T0901317 は、ABCA1 を介した作用メカニズムにより抗腫瘍効果を示すことが示唆された。本研究により LXR アゴニストが、口腔扁平上皮癌に対する新たな機序を介した有用な治療薬となる可能性が示唆された。</p>	

学位論文審査結果報告書

平成 26 年 1 月 12 日

大学院医学研究科長様

下記の通り学位論文の審査を終了しましたので報告いたします。

【審査結果要旨】

氏名： 菅野 千敬

学位論文題名： LXR アゴニストはコレステロール排出を促進して口腔扁平上皮癌細胞の細胞増殖を抑制する

Liver X Receptor (LXR)はコレステロール代謝、糖代謝、抗炎症作用、細胞増殖抑制作用等に関与する転写因子である。本研究では、口腔扁平上皮癌におけるLXRの機能を調べる目的で、口腔扁平上皮癌組織における LXR の発現、および口腔癌扁平上皮癌由来細胞株である SAS 細胞を用いた LXR アゴニストの作用機構の解析を行った。10症例の口腔扁平上皮癌を免疫組織学的に調べたところ、非癌部組織に比して癌組織では LXR α の発現が高く、LXR β の発現が低かった。LXR アゴニストである T0901317 を SAS 細胞に投与した所、G1 期停止細胞の増加と細胞増殖抑制が認められ、この効果はコレステロール添加で軽減した。LXR の標的遺伝子の一つである ATP binding cassette transporter A1 (ABCA1)はコレステロール排出因子であるが、ABCA1 の発現低下によって T0901317 による細胞増殖抑制は軽減した。さらに、SAS 細胞の異種移植モデルにおいて T0901317 による腫瘍抑制効果が認められた。以上の結果は、LXR アゴニストが口腔扁平上皮癌の有用な治療薬となる可能性を示唆する。

審査は外部審査委員を含めた4名で行われ、2回の改訂が行われた。口腔扁平上皮癌における LXR α 高発現と SAS 細胞における T0901317 の細胞増殖抑制効果が主に ABCA1 を介したものである点を明らかにした事は評価でき、今後の臨床応用に

繋がる重要な研究と考えられた。以上より本学学位論文としての条件を十分に満たしていると判定した。

論文審査委員

主査 和栗 聡

副査 渡辺 毅

副査 橋本 優子