

Title	The receptor tyrosine kinase inhibitor vandetanib activates Akt and increases side population in a salivary gland tumor cell line (A253)
Author(s)	藤代, 結香
Journal	歯科学報, 112(5): 658-659
URL	http://hdl.handle.net/10130/2958
Right	

氏名(本籍)	藤代結香 (千葉県)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1886号(甲第1138号)
学位授与の日付	平成23年3月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	The receptor tyrosine kinase inhibitor vandetanib activates Akt and increases side population in a salivary gland tumor cell line (A253)
掲載雑誌名	International Journal of Oncology 第41巻 1号 362~368頁 2012年3月
論文審査委員	(主査) 山根 源之教授 (副査) 井上 孝教授 柴原 孝彦教授 下野 正基教授 東 俊文教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

Side population (以下 SP) 細胞は高い薬剤排泄能による抗癌剤抵抗性や腫瘍の自己増殖、予後悪化との関与が報告され癌幹細胞の候補としての観点からの研究が報告されている。

最近ではこの SP 細胞を標的とした分子標的治療薬であるチロシンキナーゼ阻害剤 (TKIs) の研究が進められ、癌の再発や転移を防ぐと期待できる効果的な癌治療の模索が進んでおり、またこの SP 細胞は上皮成長因子受容体 (EGFR) のシグナルにより制御されていること、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤により SP 細胞が減少することも報告されている。

我々は既存の唾液腺腫瘍細胞株における SP 細胞の同定に加え、同細胞株の SP 細胞に対する EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の効果とそのメカニズムを検討する事を目的とし本研究に臨んだ。また現在新たに開発されつつあり分子標的治療薬の SP 細胞への効果を比較することで、SP 細胞の維持に関わるシグナル経路検索を目指した。

2. 研究方法

既存の3つの唾液腺腫瘍細胞株 (SCA9, cl-15, WR21, A253) での SP 細胞の有無について FACS 分析を用いて検討し、さらにチロシンキナーゼ阻害剤である Lapatinib, Erlotinib と Vandetanib を各癌細胞株に作用させ、SP 細胞の存在比率への作用を比較検討した。また、上皮成長因子 (EGF) や血管内皮細胞増殖因子 (VEGFR) により活性化されるシグナルカスケードと SP 細胞維持機能との関係を明らかにする目的でウエスタンブロットを施行した。

3. 研究成績および結論

今回の実験で用いた全ての癌細胞株において SP 細胞が確認され、SP 細胞と非 SP 細胞の間では形態学的な差異は認められなかった。また、チロシンキナーゼ阻害剤添加後、SP 細胞存在比率の増減が確認され、EGFR/ErbB2 阻害剤である Lapatinib が全ての細胞株で著明に SP 細胞を減少させており癌治療において有望である事が考えられた。しかし、他の EGFR 阻害剤である Erlotinib では SP 細胞の減少作用はあまり認められなかった。更に EGFR/VEGFR 阻害剤であり、唾液腺の adenoid carcinoma 治療効果で有望という報告の

ある Vandetanib で逆に唾液腺腫瘍細胞株の SP 細胞を著しく上昇させた。この Vandetanib による SP 細胞上昇時、PI3K シグナルカスケードを担う Akt の活性化が確認された。

結論として受容体チロシンキナーゼ阻害剤(RTKIs)は受容体の ATP 結合部位の阻害に加え、薬剤排泄を担う ABC トランスポーターにも拮抗的に阻害し、SP 細胞を減少する作用が報告され化学療法抵抗性の癌の新しい治療として期待されているが、今回の我々の実験から細胞株により SP 細胞の増加作用が認められたことと、その際 Akt シグナルの活性化が確認されたことにより、分子標的治療は全ての癌治療において有効とは考えられないことと、RTKIs は ABC トランスポーターに対して往來 ATP 結合部位を競合的に阻害するとされていたがそれよりも、シグナル経路に作用することで SP 細胞を制御していることが示唆された。我々は分子標的薬治療も抗癌剤療法と同様、一様ではなく個々の癌組織に即した最適な治療の選択が必要であることと考えられる。

論文審査の要旨

本論文は、既存の唾液腺腫瘍細胞株における SP 細胞の同定に加え、同細胞株の SP 細胞に対するチロシンキナーゼ阻害薬(TKIs)の効果とそのメカニズムを検討した。その結果、人唾液腺腫瘍細胞株 A253で TKIs 治療後に SP 細胞の増加作用が認められ、その際 Akt シグナルの活性化が確認された。このことから腫瘍細胞により分子標的治療は必ずしも有効とは限らず、また TKIs は ABC トランスポーターの ATP 結合部位阻害作用だけでなく、シグナル経路に作用することで SP 細胞を制御している可能性が示唆された。

本審査委員会では、1) タイトルへの癌細胞の種類や名の記載、2) Cancer stem cell, Cancer stem-like cell や Tumor initiating cell の概念に関して、3) 唾液腺腫瘍の特殊性や選択理由の盛り込み、4) 使用細胞株に関して、5) 本研究の臨床的意義(種差があり、TKIs の効果を比較する意味があるか)等について討議ならびに質疑がなされたが、概ね妥当な回答を得られた。その他、論文の記載方法や附図の説明の補足等についてもご指摘があり、修正がなされた。

本研究で得られた知見は歯学の進歩発展に寄与するところ大であり、学位授与に値するものと判定した。