

〔題名〕

The c-MYC-ABCB5 axis plays a pivotal role in 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells

(大腸癌細胞の5-FU抵抗性においてc-MYC-ABCB5は中心的な役割を果たす)

〔要旨〕

c-MYCは、大腸癌を含めた様々な組織の癌で過剰発現しており、異常な細胞増殖、アポトーシス、ゲノム不安定性、不死化、薬剤耐性といった多くの細胞内での活動を制御している。しかしながら、c-MYCによる薬剤耐性獲得機構は完全には解明されていない。本研究において我々は原発巣におけるc-MYCの発現レベルが5-FUベースでの術後補助化学療法後の再発率と相関していることを見出した。これを支持する様に、大腸癌細胞株において、c-MYCを過剰発現させると、5-FU抵抗性が増強し、c-MYCを発現抑制すると5-FU抵抗性が減弱した。さらに、c-MYC発現抑制により、5-FU抵抗性に関わるABCトランスポーターであるABCB5の発現レベルが減少した。クロマチン免疫沈降により、c-MYCがABCB5のプロモーター領域に結合することが明らかになった。さらにc-MYC阻害薬である10058-F4で処理するとその結合が減弱し、ABCB5の発現レベルも減少した。予想された様にABCB5の発現抑制により、5-FU抵抗性は減弱し、樹立した5-FU抵抗性大腸癌細胞株ではABCB5の発現レベルが上昇していた。さらに、大腸癌細胞株を皮下移植したマウスモデルにおいて、c-MYC阻害薬と5-FUとの併用による腫瘍縮小効果を検討したところ、5-FU単剤、c-MYC阻害薬単剤投与群と比較して、5-FUとc-MYC阻害剤の併用群において有意に腫瘍縮小効果が認められた。またc-MYC阻害薬投与により、マウスに移植された大腸癌細胞においてABCB5の発現レベルが減少する一方、5-FU投与によりABCB5の発現レベルが増加した。以上の結果より、大腸癌においてc-MYCはABCB5の発現を制御することで5-FU抵抗性の獲得に関与しており、治療標的となり得ることが示唆された。

学位論文審査の結果の要旨

医学系研究科応用医工学系 (医学系)

報告番号	甲 第 1407 号	氏 名	釘宮 成二
論文審査担当者	主査教授	伊藤 浩史	
	副査教授	杉野 法広	
	副査教授	濱野 公一	
学位論文題目名 大腸癌細胞の 5-FU 抵抗性において c-MYC-ABCB5 は中心的な役割を果たす (The c-MYC-ABCB5 axis plays a pivotal role in 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells)			
学位論文の関連論文題目名 The c-MYC-ABCB5 axis plays a pivotal role in 5-fluorouracil resistance in human colon cancer cells (大腸癌細胞の 5-FU 抵抗性において c-MYC-ABCB5 は中心的な役割を果たす) 掲載雑誌名 Journal of Cellular and Molecular Medicine (2015 年 掲載・掲載予定)			
(論文審査の要旨) c-MYC は、大腸癌を含めた様々な組織の癌で過剰発現しており、異常な細胞増殖、アポトーシス、ゲノム不安定性、不死化、薬剤耐性といった多くの細胞内での活動を制御している。しかしながら、c-MYC による薬剤耐性獲得機構は完全には解明されていない。 本研究において、申請者らは、原発巣における c-MYC の発現レベルが 5-FU ベースでの術後補助化学療法後の再発率と相関していることを見出し、これを支持する様に、大腸癌細胞株において、c-MYC を過剰発現させると 5-FU 抵抗性が増強し、c-MYC を発現抑制すると 5-FU 抵抗性が減弱することを明らかにした。大腸癌細胞株の c-MYC 発現抑制により、5-FU 抵抗性に関わる ABC トランスポーターである ABCB5 の発現レベルが減少し、クロマチン免疫沈降により、c-MYC が ABCB5 のプロモーター領域に結合することを明らかにした。c-MYC 阻害薬である 10058-F4 で処理するとその結合は減弱し、ABCB5 の発現レベルも減少することが判った。ABCB5 の発現抑制により、5-FU 抵抗性は減弱し、樹立した 5-FU 抵抗性大腸癌細胞株では ABCB5 の発現レベルが上昇していた。さらに、大腸癌細胞株を皮下移植したマウスモデルにおいて、c-MYC 阻害薬と 5-FU との併用による腫瘍縮小効果を検討したところ、5-FU 単剤、c-MYC 阻害薬単剤投与群と比較して、5-FU と c-MYC 阻害剤の併用群において有意に腫瘍縮小効果が認められた。また c-MYC 阻害薬投与により、マウスに移植された大腸癌細胞において ABCB5 の発現レベルが減少する一方、5-FU 投与により ABCB5 の発現レベルが増加した。以上の結果より、大腸癌において c-MYC は ABCB5 の発現を制御することで 5-FU 抵抗性の獲得に関与しており、治療標的となり得ることが示唆された。 本研究で、申請者らは、大腸癌において c-MYC が薬剤排出膜蛋白である ABCB5 の発現を調節することで 5-FU 抵抗性に関与していることを明らかにした。本研究は、補助化学療法後の再発予測因子としての c-MYC の有用性を示し、さらに、c-MYC 阻害薬を 5-FU と併用することで腫瘍縮小効果の相乗効果を示すものであり、今後の研究の発展と臨床への応用が期待され、学位論文として十分な価値があると認められた。			