The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	Involvement of MDR1 Function In Proliferation of Tumor Cells
Author(s)	加藤, 真也
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/48982
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【90】

氏　　名	加　藤　真　也（かとう しんや）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２１８８０　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 医学系研究科予防環境医学専攻
学　位　論　文　名	Involvement of MDR1 Function In Proliferation of Tumor Cells （MDR1 阻害による腫瘍細胞の増殖抑制効果）
論文審査委員	（主査） 教　授　髙倉　伸幸 （副査） 教　授　望月　直樹　　教　授　岡田　雅人

論　文　内　容　の　要　旨

〔　目　　的　〕

ABC トランスポーターの一つである MDR1 は多剤耐性トランスポーターとして機能することが知られている。MDR1 については腫瘍細胞で発現していることが報告されており、腫瘍細胞が多剤耐性能を獲得することに寄与するため、薬物療法の障害となることがよく知られている。MDR1 について、その多剤耐性活性については多くの研究がなされているものの、それ以外の役割について注目した解析はいまだ十分にされていない。近年、mdr1 の欠損により腫瘍形成が遅延するという報告がなされてきている。そこで本研究では、Mdr1 が腫瘍細胞の分裂にも関与するという仮説を立て、その可能性を検証することを目的として研究を遂行した。

〔　方法ならびに成績　〕

マウス直腸癌由来の細胞株である Colon26 細胞、マウスメラノーマ由来の細胞株である B16 細胞を解析に用いた。これらの細胞に、多剤耐性トランスポーター阻害剤として働くシクロスポリン A やレセルピンを添加し、細胞活性を MTT アッセイの変法である WST-8 アッセイにより検出した。その結果、阻害剤の添加により、細胞増殖の抑制が観察された。次に、それぞれの細胞の mdr1 をベクター型 RNAi 法で一過性に抑制し、三日間の培養後に細胞の数を顕微鏡下で測定した。その結果、mdr1 発現抑制により、細胞増殖が抑制されるという結果が得られた。

次に、Colon26 細胞においてベクター型 RNAi 法によって mdr1 の発現を恒常的に抑制したクローンを作製し、その細胞について解析した。PI 染色とフローサイトメトリーによる解析の結果、この細胞は親株に比して G_0/G_1 期の細胞割合が増加しており、細胞周期遅延化が観察された。また、顕微鏡下での細胞数測定の結果、細胞増殖活性の低下が観察された。さらに、腫瘍細胞を用いたマウス皮下腫瘍形成モデルにおいても、mdr1 抑制 Colon26 細胞においては腫瘍形成が抑制された。以上より、mdr1 はマウス腫瘍細胞において細胞増殖に促進的に関与することが示唆された。

〔　総　　括　〕

以上の結果より、腫瘍細胞において mdr1 は多剤耐性活性だけではなく細胞増殖自体を促進的に制御しているということを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

がん細胞が薬物の耐性を獲得することに寄与する因子として、MDR1 という蛋白質が知られている。これは ABC トランスポーターの一つであり、抗がん剤を細胞内から細胞外へ排泄することによって、薬剤耐性を高める。今までに、この因子についてはその薬物耐性に関する役割についてはよく研究されていた。しかし、それ以外の役割については、MDR1 欠損マウスで通常飼育時にはその発育や生存に異常が観察されないことから、あまり解析されていなかった。

本研究では、癌細胞の細胞株を利用した実験系でこの MDR1 を阻害した時の影響を観察し、MDR 阻害によってがん細胞の細胞増殖が抑制されるということを明らかにした。

これにより、MDR1 は薬剤耐性とは別に、がん細胞の増殖それ自体に促進的に関与することを示した。

この結果によって、がん細胞について新たな理解が得られたとともに、新たな治療方針を掲示するものとなる。

この研究成果を学位に値するものと認める。