Osaka University Knowledge Archive

Title	Insulin-like growth factor stimulation increases radiosensitivity of a pancreatic cancer cell line through endoplasmic reticulum stress under hypoxic conditions
Author(s)	礒橋, 文明
Citation	大阪大学, 2010, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/58156
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【138】

氏　　名	礒　橋　文　明（いそ　はし　ふみ　あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（医　学）
学　位　記　番　号	第　２４２６２　号
学位授与年月日	平成22年12月20日
学位授与の要件	学位規則第４条第２項該当
学　位　論　文　名	Insulin-like growth factor stimulation increases radiosensitivity of a pancreatic cancer cell line through endoplasmic reticulum stress under hypoxic conditions （低酸素下におけるインスリン様成長因子による刺激は小胞体ストレス反応を通して膵臓がん細胞の放射線感受性を上昇させる）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　畑澤　　順 （副査） 教　授　富山　憲幸　　教　授　藤堂　　剛

論　文　内　容　の　要　旨

〔目的〕

腫瘍内低酸素は放射線感受性を低下させる。低酸素下の放射線感受性低下は、分子としての酸素濃度低下の他に低酸素下における様々な細胞反応も原因となる。インスリン様成長因子(Insulin-like growth factor; IGF)経路は正常酸素下では、放射線感受性低下の原因となることはよく知られている。しかし、低酸素下においては、IGF 経路は放射線感受性とどう関わっているかはまだわかっていない。

〔方法ならびに成績〕

低酸素・血清非存在下で IGF-II 容量依存性にヒト膵臓がん細胞 AsPC-1 の放射線感受性は上昇した。ヒト膵臓がん細胞 PANC-1 やヒト乳癌細胞 MCF-7 でも低酸素・血清非存在下での IGF-II 刺激により放射線感受性は上昇した。IGF-II 刺激による放射線感受性の上昇は IGF の主要なシグナル経路である PI3K や mTOR 阻害剤により抑制された。一方、低酸素下での IGF-II 刺激により、小胞体ストレス反応である CHOP、ATF4 タンパクの増加及び、CHOP、GADD34、BiP の mRNA の上昇、XBP-1 スプライシングの上昇が認められた。これらの反応は PI3K あるいは mTOR 阻害剤で抑制された。ドミナント・ネガティブ法により機能的 PERK を抑制すると低酸素下の IGF 刺激による小胞体ストレス反応は抑制されると同時に、放射線感受性は低下した。RNAi 法により CHOP の発現を抑制した細胞においても放射線感受性は低下した。また CHOP の強制発現により放射線感受性は上昇した。IGF 刺激により誘導される小胞体ストレスの放射線感受性に関わる因子に細胞周期は無関係であった。

〔総括〕

低酸素下・IGF 刺激で誘導される小胞体ストレスにより放射線感受性が上昇することが明らかになった。低酸素下での放射線抵抗性を改善する手段として、小胞体ストレスを誘導する戦略が示唆される。

論文審査の結果の要旨

インスリン様成長因子(Insulin-like growth factor; IGF)経路は正常酸素下では、放射線感受性低下の原因となる。しかし、低酸素下においては、IGF 経路は放射線感受性とどう関わっているかはまだわかっていない。

低酸素下での IGF 刺激により、AsPc-1 細胞の放射線感受性は上昇し、IGF の主要なシグナル経路である PI3K や mTOR 阻害剤により抑制された。一方、低酸素下での IGF 刺激により、小胞体ストレス反応が認められ、PI3K あるいは mTOR 阻害剤により抑制された。機能的 PERK を抑制すると低酸素下の IGF 刺激による小胞体ストレス反応は抑制されると同時に、放射線感受性は低下した。小胞体ストレス関連分子 CHOP の発現を抑制した細胞においても放射線感受性は低下した。また CHOP の強制発現により放射線感受性は上昇した。IGF 刺激により誘導される小胞体ストレスの放射線感受性に関わる因子に細胞周期は無関係であった。

低酸素下・IGF 刺激で誘導される小胞体ストレスにより放射線感受性が上昇することが明らかになった。

これらの研究成果は、低酸素下での放射線抵抗性を改善する手段として重要なものであり、学位に値するものと考える。