

医論103

(別紙様式第3号)

論 文 要 旨

論 文 題 目

Suppression of manganese superoxide dismutase augments sensitivity to radiation, hyperthermia and doxorubicin in colon cancer cell lines by inducing apoptosis

(大腸癌細胞における manganese superoxide dismutase 抑制による放射線, 温熱, 抗癌剤感受性の増強)

氏名 國仲 慎治 (國仲)

(直筆)

論文要旨

(/)

【目的】	抗酸化酵素の一種である								
M a n g a n e s e				s u p e r o x i d e					
d i s m u t a s e (M n - S O D)	は	活	性	酸	素	が	関		
与	す	る	と	思	わ	れ	る	各	種
癌	治	療	に	対	す	る	抵	抗	性
因	子	と	な	り	う	る	こ	と	が
報	告	さ	れ	て	い	る	.	ま	た
我	々	は	,	消	化	器	癌	に	お
け	る			M n - S O D					
m R N A	の	発	現	を	検	討	し	た	と
こ	ろ	,	胃	.	大				
腸	癌	で	は	正	常	組	織	と	比
較	し	て	そ	の	発	現	が	亢	進
し	.	発	現	の	程	度	と	静	脈
侵	襲	,	リン	パ	節	転	移	の	
有	無	が	相	関	す	る	こ	と	を
見	い	出	し	た	.	そ	こ	で	本
研	究	は	1)	大	腸	癌	に	お	い
て		M n - S O D	発	現					
を	抑	制	す	る	こ	と	に	よ	り
各	種	治	療	の	感	受	性	が	増
強	す	る	か	否	か	,	2)	感	受
性	増	強	の	機	序	と	し	て	
M n - S O D	の	存	在	す	る	ミ	ト	コ	ン
ド	リ	ア	を	介	し				
た	ア	ポ	ト	-	シ	ス	の	有	無
を	検	索	し	,	M n - S O D				
の	遺	伝	子	治	療	の	標	的	と
し	て	の	可	能	性	を	検	討	す
る	こ	と	を	目	的	と	し	た	.
【方法】	H C T 16	.	D L D 1	大	腸	癌	細	胞	
を	用	い	M n - S O D	ア	ン	チ	セ	ン	ス
(A S) R N A									
安	定	発	現	株	を	樹	立	し	,
こ	れ	ら	安	定	発	現	株	の	

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

論文要旨

(2)

放射線，温熱，各種抗癌剤に対する感受性の
 変化を検討した。また放射線照射後の
 HCT116 Mn-SOD AS RNA安定発現
 株のミトコンドリア膜電位の変化をフローサ
 イトメトリーにて検討した。さらにアポトー
 シス誘導の程度を，フローサイトメトリーに
 よるDNA sub G1の割合とアガロース電
 気泳動によるDNA断片化を比較し検討した。
 【結果】1) 放射線照射後の生存率を比較し
 たところ，HCT116 ASクローンは対照
 と比較して生存率が線量依存性に減少し有意
 な感受性増強が見られたのに対し，DL D1
 ASクローンは感受性の変化を認めなかった。
 また，感受性増強とMn-SOD活性抑制の程
 度は比例関係にあった。温熱処理に対しても
 同様にHCT116 ASクローンでは感受性
 が亢進した。抗癌剤においては，検討した4
 つの薬剤のうち，doxorubicin
 (DOX) に対してHCT116 ASクローン
 が有意な感受性の亢進を認めた。他の抗癌剤

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

論文要旨




(3)

で	は	双	方	の	A	S	ク	ロ	ー	ン	と	も	明	か	な	感	受	性	の
変	化	を	認	め	な	か	っ	た	.	2)	こ	の	様	な	各	種	治	療	
に	対	す	る	感	受	性	増	強	の	機	序	を	明	ら	か	に	す	る	た
め	.	放	射	線	照	射	後	に	お	い	て	M	n	-	S	O	D	の	存
す	る	ミ	ト	コ	ン	ド	リ	ア	の	膜	電	位	の	変	化	を	検	討	し
た	.	放	射	線	3	G	y	照	射	後	.	H	C	T	1	1	6	A	S
ン	は	コ	ン	ト	ロ	ー	ル	細	胞	に	比	べ	.	明	か	な	膜	電	位
の	低	下	を	認	め	た	.	さ	ら	に	ア	ポ	ト	-	シ	ス	の	誘	導
も	明	ら	か	に	増	大	し	て	い	た	.	ま	た	温	熱	に	よ	っ	て
も	同	様	な	ア	ポ	ト	-	シ	ス	の	増	強	を	認	め	た	.		
[結	語]	今	回	の	実	験	で	我	々	は	.	p	5	3	が	正	常
な	H	C	T	1	1	6	大	腸	癌	細	胞	に	お	い	て	M	n	-	S
活	性	を	抑	制	す	る	こ	と	に	よ	り	放	射	線	.	温	熱	.	
D	O	X	に	対	す	る	感	受	性	が	増	強	す	る	こ	と	を	見	い
出	し	た	.	ま	た	こ	の	増	強	効	果	は	.	ミ	ト	コ	ン	ド	
ア	に	よ	る	ア	ポ	ト	-	シ	ス	を	介	し	て	い	る	可	能	性	が
示	さ	れ	た	.	以	上	よ	り	M	n	-	S	O	D	は	p	5	3	正
型	大	腸	癌	に	お	け	る	遺	伝	子	治	療	の	標	的	分	子	と	な
り	う	る	可	能	性	が	示	唆	さ	れ	た	.							

*要旨は3枚(1200字以内)にまとめること。

(20×20)

論文審査結果の要旨

報告番号	課程博 * 論文博	第 号	氏名	國 伸 慎 治
		平成 13 年 8 月 9 日		
論文審査委員		主査教授	若 見 直 己	 印
		副査教授	村 山 夏 之	 印
		副査教授	武 藤 長 三	 印
(論 文 題 目)				
Suppression of manganese superoxide dismutase augments sensitivity to radiation, hyperthermia and doxorubicin in colon cancer cell lines by inducing apoptosis.				
(論文審査結果の要旨)				
上記論文に関して、研究に至る背景と目的、研究内容、研究成果の意義と学術的水準について慎重に検討し、以下のような審査結果を得た。				
1. 研究の背景と目的				
<p>活性酸素消去系酵素 Mn-SOD(manganese superoxide dismutase)は種々の治療に対する抵抗性因子となりうる事が報告されている。また、消化器癌における Mn-SOD の発現を検討したところ、大腸癌、胃癌において正常組織と比較し、その発現が亢進していることが分った。そこで本研究は、1)大腸癌における Mn-SOD 発現抑制による各種治療感受性の変化の検討、2) 感受性増強の機序として Mn-SOD の存在するミトコンドリアを介したアポトーシスの有無を検索し、Mn-SOD の遺伝子治療の分子標的としての可能性を検討することを目的とした。</p>				
2. 研究内容				
<p>2種類の大腸癌細胞株を用い、Mn-SOD アンチセンス RNA 安定発現株を各々2クローン樹立した。これらクローンの Mn-SOD 活性がコントロールと比し低下していることを確認した後、放射線、温熱、抗癌剤に対する感受性を検討した。p53 正常型 HCT116 大腸癌細胞のアンチセンス RNA 安定発現株は放射線、温熱、doxorubicin に対して感受性の亢進が認められた。一方、p53 に変異を認める DLD1 細胞のアンチセンス RNA 安定発現株は放射線や温熱、抗癌剤など検討した治療に対して感受性の改善は認められなかった。</p>				

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A4とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は800字～1200字以内にまとめること。
 - 3 *印は記入しないこと。

次に、HCT116 アンチセンス RNA 安定発現株の感受性亢進の機序を明らかにするため、Mn-SOD の存在するミトコンドリアの膜電位の変化を検討した。放射線照射後、HCT116 アンチセンス RNA 安定発現株はコントロールに比し、有意な膜電位の低下を認めた。また、膜電位の低下に伴いアポトーシスによる DNA 断片化が増加した。

これらの結果は、ある種の大腸癌細胞において、Mn-SOD 活性を抑制することによりミトコンドリアを介したアポトーシスを誘導して放射線、温熱など各種治療に対する感受性が亢進することを明らかにしており、Mn-SOD の治療耐性克服のための分子標的としての可能性を示唆している。

3. 研究成果の意義と学術的水準

本研究は、これまでほとんど研究がなされていなかった、大腸癌細胞の治療感受性における Mn-SOD の関与を検討している。癌治療の感受性亢進の分子標的として SOD は最近注目を集めており、Mn-SOD の活性抑制がミトコンドリアを介したアポトーシスを増強することで治療感受性を増強させることを明らかにした研究成果は国際的に認められる高水準にあるものと判断される。

以上により、本論分は学位授与に十分に値するものであると判断した。

- 備 考
- 1 用紙の規格は、A 4 とし縦にして左横書とすること。
 - 2 要旨は 800 字～1200 字以内にまとめること。
 - 3 * 印は記入しないこと。