



Intracellular cholesterol level regulates sensitivity of glioblastoma cells against temozolomide-induced cell death by modulation of caspase-8 activation via death receptor 5-accumulation and activation in the plasma membrane lipid raft

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2018-05-08 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 山本, 祐太郎 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/3340

論文審査の結果の要旨

膠芽腫(GBM)に対し有効な薬剤の一つであるテモゾロミド(TMZ)の耐性機序を解明し克服するため、GBM 細胞株(U251 MG)における TMZ 誘発性細胞死と細胞内コレステロールの関係について検討を行った。

細胞内コレステロール量は、親株である TMZ 感受性株(U251-Con 細胞)と比べ、TMZ 抵抗性獲得株(U251-R 細胞)で有意に低下していた。細胞内コレステロール濃度によって活性が制御されることが知られており、アポトーシス・シグナル伝達に関与する膜受容体であるデスレセプター5(DR5)は、TMZ、細胞内コレステロール除去剤のメチルベータシクロデキストリン(M β CD)、細胞内コレステロール導入剤の可溶性コレステロール(Chol)処理により細胞膜の脂質ラフトへ集積し、カスパーゼ 8 との複合体を形成した。カスパーゼ 8 阻害剤処理や DR5 をノックダウンすることにより、TMZ、M β CD、Chol 併用による U251-Con 細胞死は有意に抑制され、また、U251-R 細胞において TMZ、M β CD、Chol 併用が著明に細胞死を促進したことから、GBM 細胞内コレステロール量の低下が GBM 細胞の TMZ 抵抗性を促進する可能性が示唆された。高濃度の TMZ は小胞体ストレスを引き起こすこと、小胞体ストレスはリガンド非依存的な DR5 の活性化を介した細胞死を起こすことが既報にあり、TMZ と Chol の併用は DNA 損傷応答に関わる p53 等に遺伝子変異を有した GBM に対して画期的な治療となり得る可能性が示唆された。

GBM 細胞の TMZ 曝露が、DR5 の脂質ラフトへの蓄積と下流の外因性カスパーゼ経路活性化の引き金となっていること、Chol による細胞内コレステロール量増加がその活性化を促進することについて、初めて明らかにした点を論文審査担当者全員が高く評価した。以上により、本論文は博士(学位)の学位授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者

主査 山田 康秀

副査 才津 浩智

副査 細川 誠二