

Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2011-01-20 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 斉木, 臣二 メールアドレス: 所属:
URL	https://jair.repo.nii.ac.jp/records/2001163

順天堂大学 博士(医学)

氏名 齊木 臣二

論文題目 Caffeine induces apoptosis by enhancement of autophagy via PI3K / Akt / mTOR / p70S6K inhibition

(カフェインは PI3K / Akt / mTOR / p70S6 K 抑制を介してオートファジーを亢進させることにより、アポトーシスを誘導する)

論文内容の要旨

背景：caffeine は世界中で広く摂取されている化合物であり，精神興奮作用に加え様々な細胞内シグナリングを調節する薬理作用を持つとされる。我々は caffeine にパーキンソン病 (以下 PD) 発症予防効果があるという疫学的報告を踏まえ，その細胞死抑制効果と細胞内蛋白分解系として重要な autophagy との関連を，培養細胞レベルで検討した。

方法・結果：培養細胞として，HeLa 細胞，PC12D 細胞，SH-SY5Y 細胞並びに autophagy 欠損細胞として Atg7-/-マウス胚性線維芽細胞 (以下 Atg7-/- MEF)，およびそのコントロール細胞 (Atg7+ / +MEF) を用いた。上記培養細胞に各種濃度の caffeine (0-25mM) を，様々な時間 (0-72 時間) 作用させ，autophagy 活性を Western blotting (以下 WB) により LC3 / actin 比を測定することで評価し，合わせて GFP-LC3 安定発現 HeLa 細胞における GFP-LC3 発現を蛍光顕微鏡で観察した。本実験により caffeine (5 mM 以上) が，autophagy を誘導することを確認し，WB にて関与する pathway を検討したところ，PI3K / Akt / mTOR / S6K シグナリングが著明に抑制され，かつ ERK 1 / 2 シグナリングが亢進していることを確認した。さらに caffeine により誘導された autophagy が，細胞保護または細胞死誘導のいずれかの作用があることを Trypan blue exclusion assay および propidium iodide 染色，annexin V 染色を用いた Fluorescence activated cell sorting (FACS) により評価したが，caffeine (5-25 mM) により apoptosis が誘導されることを確認した。同現象が Atg7-/- MEF においては減弱することを証明した。さらに 3-methyladenine により caffeine-induced apoptosis が減弱することを確認した。

以上から，caffeine (5-25mM) は PI3K / Akt / mTOR / p70S6K 抑制，ERK 1 / 2 亢進により autophagy を亢進させ，その結果 apoptosis を誘導することを見出した。

考察：caffeine による apoptosis 誘導作用はこれまで，p53 および checkpoints の調節によるものと考えられていたが，本研究により autophagy が apoptosis の一部を誘導していることが証明された。本研究成果は，caffeine による細胞死誘導機序を明らかにすることにより，autophagy と apoptosis の複雑な関連を証明した点が特筆すべき成果と言える。caffeine による抗腫瘍効果 (apoptosis 誘導効果) のメカニズムが明らかになることにより，今後 caffeine を modify した化合物による抗腫瘍治療に繋がるものと期待される。