



Autocrine and paracrine regulatory mechanisms by growth arrest-specific gene 6 contribute to disease progression of multiple myeloma

メタデータ	言語: English 出版者: 公開日: 2017-01-19 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 古川, 未希 メールアドレス: 所属:
URL	https://fmu.repo.nii.ac.jp/records/2000158

論文内容要旨

しめい 氏名	ふるかわ みき 古川 未希
学位論文題名	Autocrine and paracrine regulatory mechanisms by growth arrest-specific gene 6 contribute to disease progression of multiple myeloma
Growth arrest-specific gene 6 (Gas6) は受容体型チロシンキナーゼである Tyro3, Axl, Mer (TAM) のリガンドである。Gas6 は前立腺癌、脳腫瘍などの固形腫瘍や自己免疫疾患で高発現することが知られているが、近年、造血器腫瘍（急性白血病、悪性リンパ腫）との関連が報告されている。最近、多発性骨髄腫において Gas6/受容体 Mer を介したシグナル伝達が骨髄腫の進展に寄与していることが報告された。そこで、Gas6 が骨髄腫細胞の増殖に及ぼす影響を検討し、骨髄腫の病態・進展への寄与を明らかにすることを目的として実験を行った。 他の造血器腫瘍に比べ、骨髄腫で高発現している遺伝子をマイクロアレイで調べた。その中で最も発現に差が見られたものが Gas6 であった。骨髄腫患者の骨髄では、免疫組織学的に骨髄腫細胞に一致して Gas6 が発現しており、骨髄腫患者血清中の Gas6 濃度は健常者より有意に高値であった。また、骨髄腫細胞株である RPMI-8226、AMO-1 は Gas6 を強発現していた。骨髄腫細胞株培養上清中にも Gas6 が検出され、骨髄腫細胞は Gas6 を分泌していることが分かった。また Gas6 刺激は骨髄腫細胞株のアポトーシスを減少させ、また細胞増殖を刺激し、ERK のリン酸化を促進した。以上から骨髄腫細胞における Gas6 のオートクライン機構の存在が示唆された。 次に骨髄間質細胞が骨髄腫細胞増殖に及ぼす影響について検討した。骨髄間質細胞株である HS-5 cell は Gas6 を上清中に分泌しており、骨髄間質細胞の培養上清は骨髄腫細胞の増殖を著明に促進し、Gas6 抗体、IL-6 抗体はその増殖を抑制した。これらの結果から、骨髄間質細胞による Gas6 を介するパラクライン機構の存在が示唆された。また、IL-6 は骨髄腫細胞の Gas6 発現を亢進させ増殖を刺激する一方、IL-6 発現増強には Gas6 を介していることがわかった。さらに、HS-5 培養上清による骨髄腫細胞の ICAM-1 発現の増強は Gas6 を介していた。以上より骨髄腫細胞の細胞増殖には Gas6 によるオートクライン機構と骨髄間質細胞からの Gas6 と IL-6 によるパラクライン機構が存在し、さらに Gas6 は接着分子である ICAM-1 の発現を亢進させることで骨髄腫の進展に寄与していることが示唆された。これらの結果より、Gas6 が関与したシグナルは多発性骨髄腫の有望な治療ターゲットとなる可能性があることが考えられた。	

※日本語で記載すること。1200字以内にまとめること。

学位論文審査結果報告書

平成 27 年 12 月 15 日

大学院医学研究科 様

下記のとおり学位論文の審査を終了したので報告いたします。

審査結果要旨

氏名 古川未希

学位論文題名

Autocrine and paracrine regulatory mechanisms by growth arrest-specific gene 6 contribute to disease progression of multiple myeloma

本研究は多発性骨髄腫 (MM) 患者の骨髄単核球の遺伝子発現解析から、Growth arrest-specific gene 6 (Gas 6) が発現の高い遺伝子の 1 つであること、さらにその Gas 6 のレセプターの 1 つである Mer (TAM) を介したシグナル伝達が MM の増殖に関与することが報告されているため、Gas 6 の病態・進展への寄与を明らかにすることを目的とした研究である。

MM 患者骨髄生検標本の解析で、MM 細胞に Gas 6 の発現を認め MM 患者血清中には正常者に比べ有意に Gas 6 の増加を認めた。さらに MM の細胞株の培養上清及び骨髄ストローマ細胞株培養上清中にも Gas 6 の増加を認めた。また IL-6 は骨髄微小環境から産生される MM 細胞の増殖因子であるが、IL-6 は MM 細胞の Gas 6 発現を亢進させさらに MM 細胞の増殖を刺激し、一方で IL-6 の発現増強は Gas 6 を介していることがわかった。またこの MM 細胞の増殖は、Gas 6 抗体及び IL-6 抗体の MM 細胞株培養液への添加で抑制され、MM の増殖には Gas 6 によるオートクライ機構と IL-6 によるパラクライ機構の存在が重要であることが示唆された。

MM 患者の骨髄腫細胞を用いた Gas 6 の解析が十分でないことや、MM 細胞株による増殖刺激や増殖抑制実験が 1 種類の細胞株の結果によるものであり多少物足りないところもあるが、用いられた実験系はオートクライとパラクライの両機構を示唆できるものであり、学位に値する。

論文審査委員 主査 坂井 晃
副査 佐治重衡
副査 田崎和洋