

学位論文の内容の要旨

専 攻	分子情報制御医学	部 門	病態制御医学
学籍番号	11D732	氏 名	大倉 亮一
論文題目	MicroRNA profiles during galectin-9-induced apoptosis of pancreatic cancer cells		

(論文要旨)

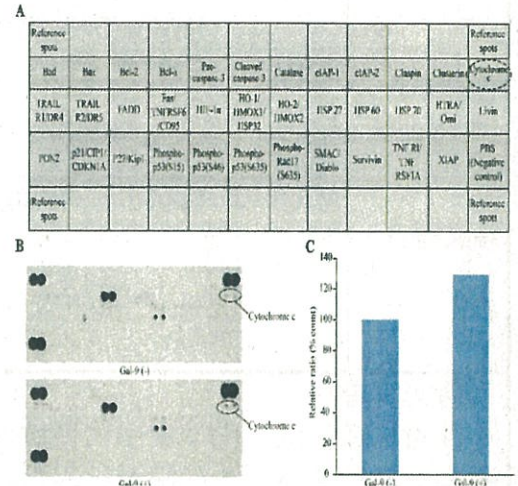
【目的】膵癌は、化学療法に抵抗性を示す進行性の予後不良な疾患であり、様々な抗癌剤治療やアジュバント治療が試みられている。Galectin-9(以下Gal-9)は、 β -ガラクトシド結合蛋白質の1つであり、さまざまな癌種に対する増殖抑制効果が報告されている。しかし、Gal-9による膵癌の増殖抑制効果についての報告はない。今回、我々はGal-9の膵癌細胞に対する抗腫瘍作用をin vitroで検討した。

【方法】2種類の膵癌細胞株(PK-1、PK-9)を用い、種々の濃度(0, 0.1, 0.3, 1 μ M)のGal-9を投与し、その増殖抑制効果をMTT assayで検討した。PK-1において、Gal-9によるアポトーシス誘導効果をcaspase-cleaved cytokeratin 18(CCK-18)をELIZA法にて測定した。また、Gal-9投与による細胞周期と細胞周期関連蛋白質の影響をWestern blot法とフローサイトメトリーを用い解析した。Gal-9投与による、アポトーシス関連蛋白質、レセプター型チロシンキナーゼ受容体について蛋白アレイを用いて解析した。さらにGal-9の細胞増殖抑制に関連するマイクロRNAを同定するため、2555分子が搭載されたチップを用いて網羅的に解析した。

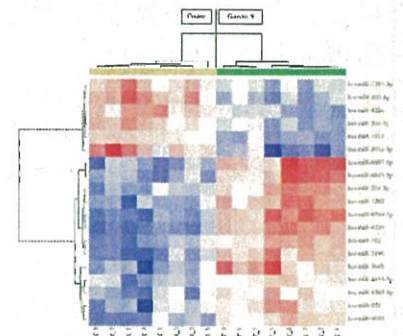
【結果】Gal-9投与により、2種の膵癌細胞株(PK-1、PK-9)は共に濃度依存的に細胞増殖抑制がみられた(図1)。またPK-1細胞株において、0.3 μ M Gal-9投与によりCCK-18増加がみられ、アポトーシス誘導作用が示唆された(図2)。その一方、細胞周期についてWestern blot法では細胞周期関連分子であるCyclinEとCdk4の発現量低下を認めたが、フローサイトメトリーではG0/G1, G2/M, S期においての影響はみられなかった。(図3)。Gal-9投与によりアポトーシス関連蛋白質であるcytochrome cの増加がみられた(図4)。レセプター型チロシンキナーゼ受容体では、p-EGFR, p-Tie-2, p-TrKC, p-MuSK, p-ALK, p-EphA10, p-PYKなど様々な受容体のリン酸化の減弱を認めた(図5)。さらにPK-1において、Gal-9投与群は非投与群と比較して異なるmiRNAプロファイルを形成していた(図6)。投与群で有意差($p < 0.05$)をもって上昇したmiRNAが13分子、減少したmiRNAは6分子であった。

【考察・結語】Gal-9はPK-1及びPK-9において細胞増殖抑制効果を示した。その抑制機構はGal-9によるアポトーシス誘導によるもので細胞周期への影響は少ないと考えられた。Gal-9によるアポトーシス誘導にはcytochrome cとそれに関連するcaspaseの活性化が関連していると推測された。Gal-9投与により増減するmiRNAの中でmiR-301aの低下がみられ、miR-301aは膵癌細胞においてGal-9のアポトーシスや抗腫瘍効果に関連している可能性が示唆された。

【図4】



【图6】



(備考) 論文要旨は、日本語で1, 500字以内にまとめてください。