

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	05D734	氏名	高野 実子
論文題目	Galectin-9 suppresses the proliferation of gastric cancer cells in vitro.		

(論文要旨)

[目的]

胃がんは、日本で最も罹患率が高い悪性腫瘍である。2011年の統計では、男性で最多、女性で乳がん、大腸がんについて多い。近年、上部消化管内視鏡検査による早期発見、内視鏡的切除など低侵襲治療法の開発がすすめられている。一方進行がんに対する化学療法の成績はいまだ十分ではない。

ガレクチン9 (以下Gal-9) は、βガラクトシド結合蛋白質の1つである。さまざまな種類の癌細胞のアポトーシスを誘導し、増殖抑制効果が報告されている。今回、我々はGal-9の胃癌細胞に対する抗がん作用をin vitroで検討し報告する。

[方法]

胃癌細胞株(MKN1, MKN7, MKN45, MKN74)に0.01~0.3μMのGal-9を投与し、MTT assayを用いて細胞増殖抑制効果を検討した。Gal-9のアポトーシス誘導効果を調べるため、Caspase-cleaved keratin 18をELISA法で測定した。Gal-9投与によるレセプターチロシンキナーゼ群、血管新生分子群の変化を蛋白アレイチップで解析した。Gal-9により誘導される胃癌細胞内のmicroRNAを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]

MKN74, MKN45の増殖がGal-9により濃度依存的に抑制された(Fig 1)。この増殖抑制効果はlactoseの投与により阻害された(Fig 2)。MKN74においてCaspase-cleaved keratin 18の濃度が上昇しており、アポトーシスが引き起こされていた(Fig 3)。レセプター型チロシンキナーゼ群では、MKN74においてVEGFR-3, IGF-1Rの減弱がみられた(Fig 4)。またGal-9はMKN74においてIL-8, TIMP-1, TIMP-2, GRO, RANTESの血管新生分子を増強させた(Fig 5)。さらにMKN74においてGal-9投与群は非投与群と比較し、異なるmicroRNAプロファイルを形成していた(Fig 6)。Gal-9投与24時間後のmicroRNAを比較すると、投与群で有意差(p<0.05)をもって上昇したmicroRNAが153分子、減少したmicroRNAが18分子であった。

[考察・結語]

Gal-9はMKN45, MKN74において細胞増殖を抑制した。その抑制機構はアポトーシス誘導である可能性が示された。またMKN1, MKN7はGal-9の効果に対して抵抗性であった。MKN45, MKN74は胃癌の肝転移巣由来であり、MKN1, MKN7はリンパ節巣由来である。そのためGal-9はより進行した胃癌に対する効果がある可能性がある。

また同定されたmiRNAのうち、Gal-9投与によりmiR-204, miR-1246が増加していた。miR-204はフィブロネクチン、Bcl-2, SIRT1などを標的とし、肝細胞癌、胃癌、子宮癌、甲状腺乳頭がんなどにおいてアポトーシス、細胞周期のアレストを引き起こすとの報告がある。miR-1246はGal-9投与により、肝細胞癌、胆管癌でも増加してみられた。胃癌細胞においてこれらのmiRの発現増加がGal-9の抗腫瘍効果に関係している可能性がある。

Fig 1)

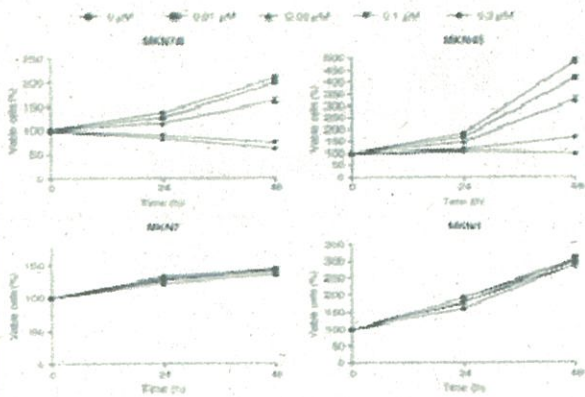


Fig 2)

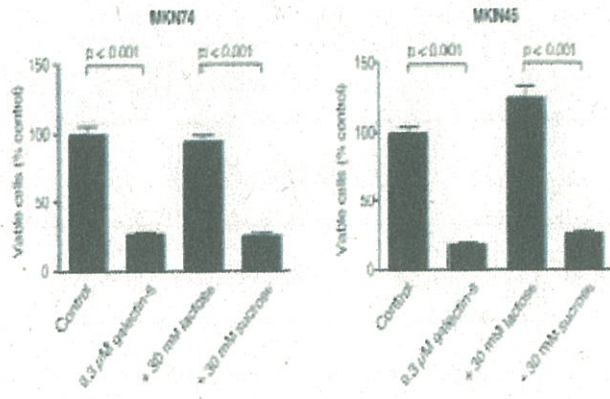


Fig 3)

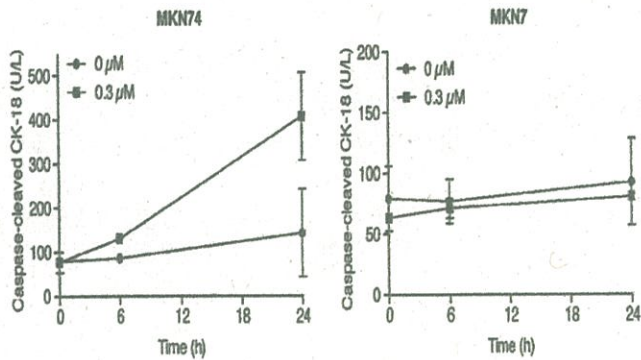


Fig 4)

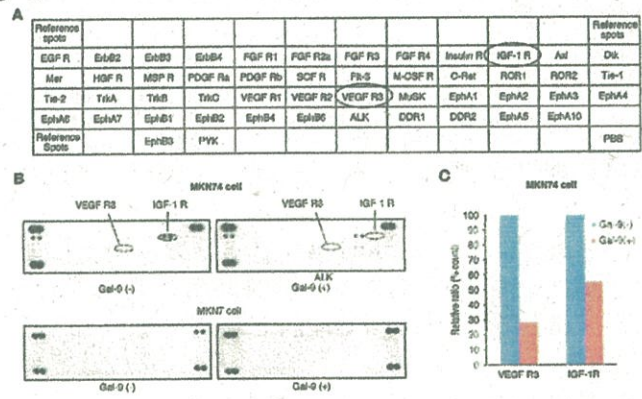


Fig 5)

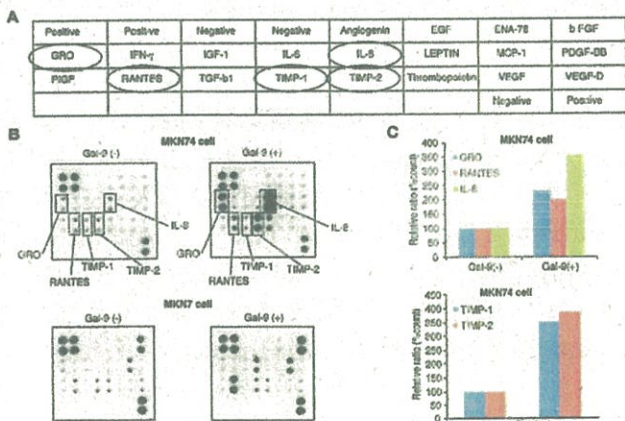
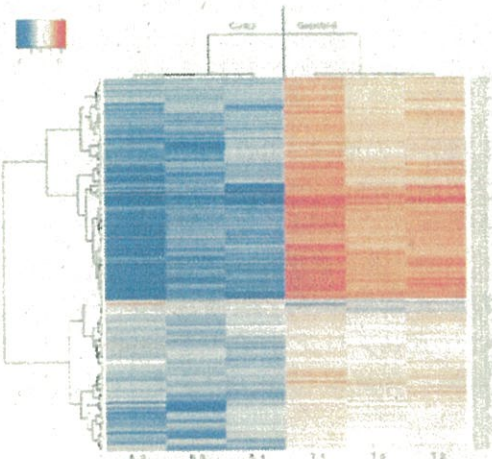


Fig 6)



掲載誌名

Oncology Reports

第 卷, 第 号

(公表予定)
掲載年月

2015年10月27日
掲載受理

出版社(等)名

Spandidos Publications

Peer Review

有

無

(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。