

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	13D744	氏名	田所 智子
論文題目	Galectin-9: An anticancer molecule for gallbladder carcinoma		
<p>(論文要旨)</p> <p>目的; ガレクチン-9(Gal-9)はβ-ガラクトシド結合蛋白の1つであり、各種癌において腫瘍増殖抑制効果が報告されている。しかし、胆嚢癌に対する検討は未だされていない。今回我々は胆嚢癌細胞においてGal-9による増殖抑制効果及び抑制機構についてin vitro, in vivoの系で検討した。</p> <p>方法; In vitroの検討: 4種類の胆嚢癌細胞株(NOZ, G-415, TGBC24TKB, OCUG-1)を使用した。これらの細胞株に対してGal-9(0.1μM~1μM)を投与し、細胞増殖抑制効果をCell proliferation assayで検討した。Gal-9によるアポトーシスの誘導をcaspase-cleaved cytokeratin18を測定し検討した。アポトーシス関連蛋白およびレセプター型チロシンキナーゼ群をアレイチップにて網羅的に解析した。Gal-9が細胞周期に与える効果をフローサイトメトリーで検討し、細胞周期関連蛋白群をWestern blotで解析した。Gal-9の投与で変化するマイクロRNAを同定するために2555分子が搭載されたチップを用いて網羅的に解析した。In vivoの検討: NOZ細胞をヌードマウスに皮下移植し、Gal-9投与による癌細胞増殖抑制効果を検討した。</p> <p>結果; in vitroの検討ではOCUG-1以外の胆嚢癌細胞株において、Gal-9の投与により濃度依存的に増殖抑制効果を示した(Fig1)。caspase-cleaved cytokeratin18をELISA法にて測定した検討では、NOZにおいてGal-9は有意にアポトーシスを誘導していたが、OCUG-1では認められなかった(Fig2)。フローサイトメトリーによる細胞周期の解析では、NOZ、OCUG-1ともにGal-9投与による変化は認めず、細胞周期関連蛋白の発現も変化がなかった。更にNOZではphospho-p53の発現が亢進することによりアポトーシス誘導効果が生じている可能性が示唆された(Fig3)。NOZにおいては更にレセプターチロシンキナーゼリン酸化抗体アレイにて、Gal-9投与群でEphrin B2, B3 受容体が活性化されていた(Fig4)。Gal-9投与群は非投与群と異なるマイクロRNAプロファイリングを形成し、Gal-9の癌細胞増殖抑制効果に関連し変化するマイクロRNA群を同定した。特に有意差を持って37種のmicroRNAがup-regulate、29種がdown-regulateしていた(Fig5)。in vivoの検討ではGal-9投与によりヌードマウスに皮下移植された癌細胞増殖が顕著に抑制された(Fig6)。</p> <p>結論; Gal-9が3種類の胆嚢癌細胞株に対し癌細胞増殖抑制作用を持つことをin vitro, in vivoの系で証明した。効果が乏しかったOCUG-1と比較すると、効果の認められたNOZではアポトーシスの誘導効果が認められた。特にNOZではphospho-p53の発現が亢進しており、p-53を介したアポトーシスの誘導の可能性が考えられた。一方、細胞周期に及ぼす影響は少なく、実臨床においては、細胞周期にも影響を及ぼす他の抗癌剤などの併用が有効かもしれない。また、microRNAはGal-9によるアポトーシスのメカニズムと関連しており、microRNAの解析はGal-9の作用の新たなメカニズムを解明し、胆嚢癌治療における新しいターゲットとなり得る分子を発見するための強力なツールとなる可能性が示唆された。</p>			

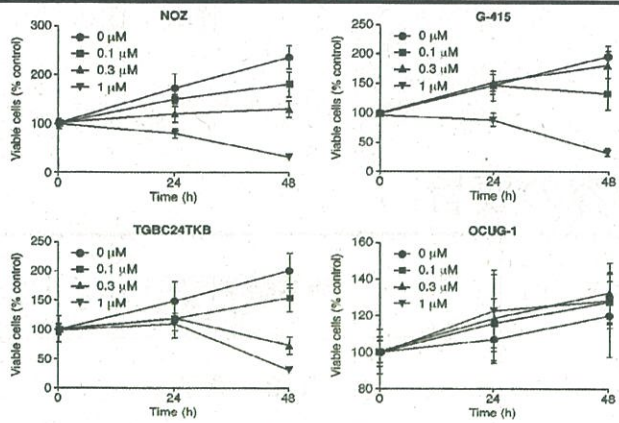


Figure 1

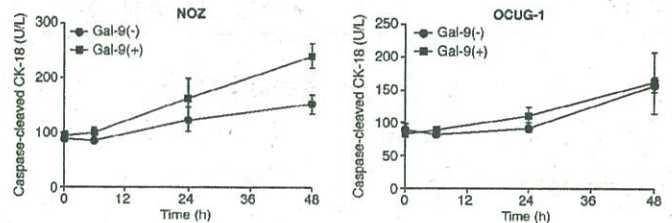


Figure 2

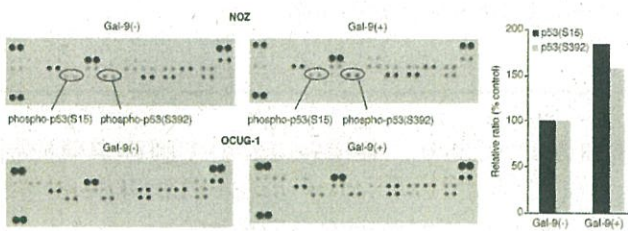


Figure 3

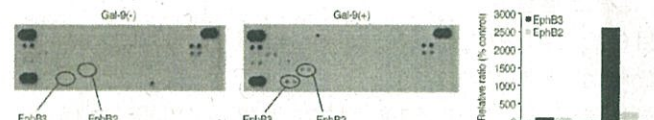


Figure 4

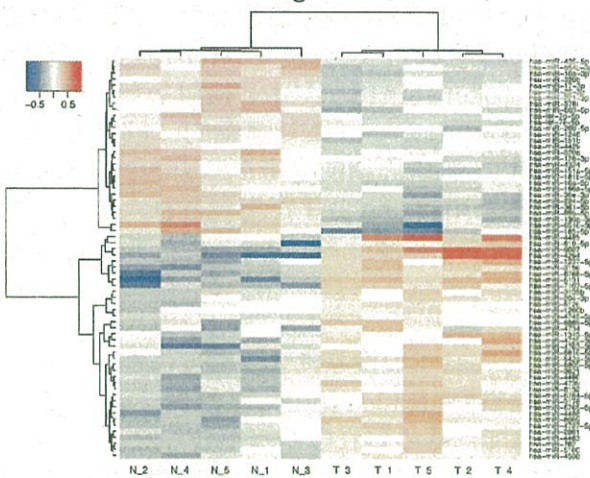


Figure 5

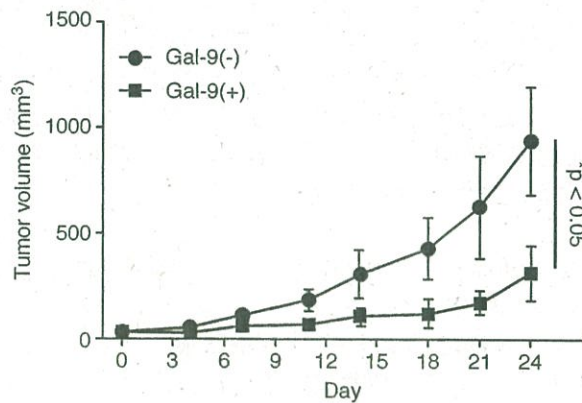


Figure 6

掲載誌名	International Journal of Oncology	第48巻, 第3号	
(公表予定) 掲載年月	2016年1月	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。