

論文の内容の要旨

論文題目 骨転移癌による溶骨反応活性化メカニズムの解析
氏名 森 永 芳 弘

乳癌及びメラノーマの患者においては、しばしば溶骨性骨転移を発症するが、そのメカニズムは明らかとなっていない。今回、ヌードマウスに溶骨性骨転移を発症させるメラノーマ細胞株 (A375M) 及び乳癌細胞株 (MDA-MB-231) を用いて、そのメカニズムの解析をヒト骨芽細胞様細胞株 (Saos-2) 及びマウス頭蓋骨培養系を用いて行った。これらの癌細胞の培養上清をヒト骨芽細胞様細胞株 (Saos-2) と共に培養すると、培養液中に骨吸収促進因子が産生されることが明らかとなった。検討した結果、この骨吸収促進因子は、Saos-2 より産生されるインターロイキン 11 (IL-11) であることが明らかとなった。骨芽細胞からの IL-11 産生誘導因子としては、数多くのサイトカインやホルモンが知られているが、中和抗体を用いた検討の結果、抗 TGF- β 中和抗体が Saos-2 からの IL-11 の産生を抑制することが明らかとなった。しかしながら、これらの癌細胞の培養上清中には TGF- β 活性は認められず、Saos-2 の培養上清に潜在型 TGF- β の存在が確認された。癌細胞培養上清を Saos-2 細胞と培養すると、活性型 TGF- β が増加してくることが見出された。したがって癌細胞と Saos-2 の間には、癌細胞が産生する TGF- β 活性型変換因子が引き金となり、カスケード的に IL-11 の産生を誘導する経路が存在することが明らかとなった。

次に IL-11 の骨吸収促進活性メカニズムの解析を行った。IL-11 は、マウス頭蓋骨に対して、骨吸収活性を有し、破骨細胞様細胞の数を増加させたが、類似の生物活性を有する IL-6 にはそのような活性は認められなかった。マウス頭蓋骨の骨芽細胞様細胞における IL-11 及び IL-6 のレセプターの存在を確認したところ、mRNA レベルで IL-11 レセプター α 鎖の

発現量が IL-6 レセプター α 鎖の発現量より明らかに多いことが明らかとなった。つまり、マウス頭蓋骨に対する IL-11 と IL-6 の作用発現の違いは、特異的レセプターの発現量の違いによると考えられた。また IL-11 添加によってマウス頭蓋骨培養液中のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) が増加することも明らかとなった。インドメタシン (10⁻⁵M)、COX-2 特異的阻害剤 NS-398 (10⁻⁵M)、デキサメタゾン (10⁻⁶M) の添加は、PGE₂ の産生を抑制すると同時に骨吸収促進活性も抑制した。またインドメタシンによって抑制された骨吸収促進活性は、単独では骨吸収促進活性を有しない量の PGE₂ の添加によって回復した。すなわち、IL-11 は COX-2 によって合成された PGE₂ を介する骨吸収促進活性作用を有するが、さらに産生された PGE₂ の効果を増強する作用も有すると考えられた。

更に、癌細胞自身の PGE₂ 産生能及びマウス頭蓋骨に対する PGE₂ 産生誘導能についても検討した。溶骨性骨転移を形成する A375M 及び MDA-MB-231 は自身で PGE₂ を産生しており、いずれもインドメタシン又は NS-398 の添加によって産生は阻害された。また自身では PGE₂ を産生していなかった 4 種の乳癌細胞株 (MCF-7、HBC-4、HBC-5、SK-BR-3) 及び 1 種の前立腺癌細胞株 (PC-3) の培養上清を用いてマウス頭蓋骨培養系で検討したところ、MCF-7、HBC-4、HBC-5 の 3 種の乳癌細胞株の培養上清により PGE₂ の産生が誘導され、同時に骨吸収促進活性も認められた。それらの活性はいずれもインドメタシン及び NS-398 で抑制された。

以上の結果より、骨転移癌の溶骨反応においては、転移局所における IL-11 及び PGE₂ (特に COX-2 によって合成された PGE₂) の産生誘導が重要な役割を果たしていると考えられ、それらは転移局所で癌細胞自信あるいは癌細胞と局所の正常細胞との相互作用により過剰産生されると考えられた。

なお本研究は、骨転移癌の溶骨反応における IL-11 の関与、骨吸収作用における IL-11 と PGE₂ 関係、更には IL-11 活性における COX-2 の関与を初めて示したものであり、その後の研究の進展に重要な役割を果たしたものである。