

審査の結果の要旨

氏名 森永芳弘

本研究は、癌、特に乳癌患者において臨床上問題となっている溶骨性骨転移発症メカニズムの一端を明らかにするため、ヌードマウスに溶骨性骨転移を起こすヒトメラノーマ細胞株（A375M）を主に使用し、マウス頭蓋骨骨吸収測定系にて、骨吸収活性に関与する因子の解析を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. A375M 細胞の培養上清をヒト骨芽細胞株（Saos-2）に添加培養したところ、培養液中の骨吸収活性が上昇していることが見出された。これにより、骨に転移した A375M 細胞が転移局所の骨芽細胞を刺激して、骨吸収因子を産生誘導するというメカニズムが存在しうることが示された。
2. 培養上清中のインターロイキン-11（IL-11）の濃度を ELISA 法で定量したところ、A375M の培養上清を Saos-2 細胞に添加培養することによって、培養液中の IL-11 濃度が上昇することが示された。IL-11 の生物活性測定系においても、A375M の培養上清を Saos-2 に添加培養することによって、培養液中の IL-11 生物活性が上昇し、その活性は中和抗体で消失した。一方、インターロイキン-6（IL-6）の産生は誘導されなかった。更に A375M の培養上清を Saos-2 に添加培養することによって上昇した骨吸収活性は、IL-11 の中和抗体によって有意に減少した。これらのことから、A375M 細胞は骨芽細胞から特異的に IL-11 の産生を誘導し、産生誘導された IL-11 が骨吸収因子として作用しうることが示された。
3. A375M 細胞によって Saos-2 細胞から産生誘導される IL-11 量は、TGF- β の中和抗体の存在によって減少することが示された。Saos-2 細胞は潜在型 TGF- β を産生していること、及び A375M 細胞の培養上清を Saos-2 細胞に添加培養すると培養液中の活性型 TGF- β 活性が有意に上昇すること、TGF- β 1 は Saos-2 細胞から IL-11 を産生誘導させること、が示されたことから、A375M 細胞の IL-11 産生誘導には、培養液中に存在する潜在型 TGF- β の活性化が関与しうること、TGF- β の活性化には A375M 細胞の培養上清中の未知因子が関与しうることが示された。
4. IL-11 はマウス頭蓋骨に対してプロスタグランジン E2（PGE2）産生誘導活性とともに骨吸収活性を示し、いずれの活性についても、COX 阻害剤であるインドメタシン（IND）、NS-398（NS）、デキサメタゾン（DEX）によって抑制されることが示された。IL-11 の骨吸収活性には、PGE2 が関与しうること、関与する PGE2 は COX-2 によって産生されうることが示された。
5. IL-11 のマウス頭蓋骨に対する骨吸収活性は IND で抑制されるが、微量の PGE2 を再

添加することによって、再度活性が出現することが示された。添加された量の PGE2 単独では、骨吸収活性を示さないことから、IL-11 は PGE2 の産生を誘導するのみならず、PGE2 の活性そのものも増強させうることが示された。

以上、本論文は溶骨性骨転移能を有する A375M 細胞において、溶骨活性に関与する因子の解析から、溶骨性骨転移における IL-11 の関与を初めて示したものである。さらに IL-11 の骨吸収活性における PGE2・COX-2 の関与を初めて示したものである。本研究内容は、この分野の研究の進展に重要な役割を果たしたと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。