

オステオカルシンによる癌細胞増殖抑制機構の解析

林, 慶和

<https://hdl.handle.net/2324/1806953>

出版情報：九州大学, 2016, 博士（歯学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（3）

氏 名 : 林 慶和

論 文 名 : オステオカルシンによる癌細胞増殖抑制機構の解析

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

オステオカルシン (OC) は骨芽細胞から分泌される非コラーゲン性骨基質タンパク質である。3つのグルタミン酸残基がビタミンK 依存的に γ カルボキシル化を受け、Gla 型 OC (GlaOC) となるが、これにより、ヒドロキシアパタイトとの親和性が向上するため、GlaOC は主に骨基質中に存在する。また、血液中には、骨代謝の過程で溶出する一部の GlaOC のみならず、非あるいは低カルボキシル化 OC (GluOC) も検出されるが、骨基質以外に存在する GlaOC あるいは GluOC の存在意義は明らかではない。

近年、骨代謝マーカーとしての OC を癌の骨転移マーカーとして医薬応用することに期待が寄せられているが、癌の病態と血中 OC との関連を結びつけるための根拠は乏しく、診断ツールとしての応用には至っていない。そこで、本研究では、癌の病態における OC の役割について、GlaOC と GluOC を区別して解析を行った。

第一章では、骨転移をおこしやすいヒト前立腺癌を用いて、ヒト前立腺癌細胞株およびヒト正常前立腺上皮細胞の増殖に対する GlaOC および GluOC の直接的影響について解析した。その結果、前立腺癌細胞の増殖に対し GlaOC は促進的に、一方 GluOC は抑制的に作用することを見出した。さらに GluOC は Receptor tyrosine kinases (RTKs) リン酸化レベルを抑制することで癌細胞特異的な増殖抑制作用を發揮することを明らかにした。なお、細胞性免疫不全マウスを用いた *in vivo* での癌細胞移植実験では、GluOC の増殖抑制効果は認められなかった。

そこで、第二章では、細胞性免疫の関与を考慮し、マウスメラノーマ細胞を用いた実験を行った。*in vivo* では、同種移植実験を行うことで、GluOC の細胞性免疫を介した抗腫瘍効果を認めた。また、*in vitro* では、第一章での結果と同様に細胞増殖に対して GlaOC と GluOC との相反する効果が認められ、GluOC の抗腫瘍効果には、RTKs リン酸化レベル制御やアポトーシス誘導機構が関わっていることが示唆された。

このように本研究を通して、GluOC が直接的および間接的な抗腫瘍効果をもち、複数の機序を介して癌細胞の増殖を抑制していることを明らかにした。