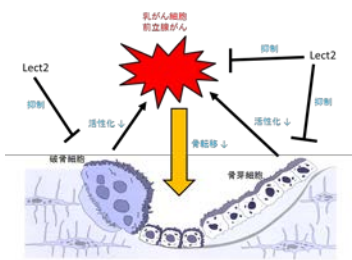


平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究
研究課題		HGF-Met シグナルを阻害する Lect2 の骨転移における役割
研究代表者	所属・職名・氏名	金沢大学・特任准教授・石井清朗
研究分担者	所属・職名・氏名	金沢大学・教授・篁俊成
	所属・職名・氏名	金沢大学・准教授・御簾博文
	所属・職名・氏名	金沢大学・研究員・菊地晶裕
受入担当教員	職名・氏名	教授・松本邦夫
【研究目的】	骨転移は骨性疼痛、高カルシウム血症、骨折、神経圧迫症候群といった合併症のため、著しく患者の QOL を低下させる。しかし、骨転移による癌形成が他の臓器より遅いため、短期間では命にかかわる病態にはなり難いことに加え、他の臓器では有効な治療法が骨転移癌には効果が薄いことから、骨への積極的な治療は先送りとなり、対処療法にとどまっているのが現状である。 今研究では Lect2 と HGF-Met 系による骨転移の関与をシグナル伝達の面から解明し、新たな癌転移抑制剤としての可能性を探る。また Lect2 は肥満により肝臓からの分泌量が増えることから、生活習慣病と癌との関係を明らかにすることも目的としている。	
【研究内容・成果】	Lect2 ノックアウトマウスにおける骨形態計測を行い、野生型マウスよりも骨量が減少していることが分かった、また高脂肪食を与え肥満状態にすると野生型マウスの血液中における Lect2 濃度が上昇し、結果としてノックアウトマウスとの骨量の差がより大きくなることも分かった。細胞レベルでは骨芽細胞よりも破骨細胞に大きな影響があり、Lect2 添加によってマクロファージから成熟破骨細胞への分化が抑制されること、その過程でのシグナル、転写因子 NFATc1、c-fos、PGC-1β の発現抑制、ERK のリン酸化の抑制がみられることが分かった。分化の段階としてはマクロファージから前破骨細胞という分化初期に影響が大きく、成熟破骨細胞のアポトーシスには影響がなかった。Lect2 ノックアウトマウスにおいても、血清中の骨芽細胞活性化マーカーよりも破骨細胞活性化マーカーの方が顕著に増加していた。骨芽細胞では Lect2 により初期の間葉系幹細胞の増殖は緩やかに抑制するものの、分化段階には大きな影響がみられなかった。破骨細胞へ Lect2 を添加した際の遺伝子発現を網羅的に解析するためにマイクロアレイを行い、炎症に伴う遺伝子の発現が増えており、さらに樹状細胞様のマーカー遺伝子の発現も増えていることが分かった。 がん細胞は破骨細胞を活性化する因子を分泌し、その破骨細胞により削られた骨の部位に転移する。また破骨細胞からもがん細胞を活性化する因子を分泌することが知られている。実際、Lect2 添加の際に破骨細胞で発現が抑制される遺伝子には TGF-β や IGF-1 といったがん細胞を活性化する因子が含まれていた。これらの因子が肝臓から分泌される Lect2 によって抑制され、破骨細胞の不活性化と相まってがん細胞の骨転移を抑制する可能性がある。今後、がん細胞や骨芽細胞においても Lect2 による抑制作用があるか検討していく。 	
【成果等】	【主な論文発表】	なし
	【学会発表】	なし
	【その他特筆事項】	なし