

後期糖化反応生成物によるヒト膵癌細胞の増殖促進とその分子機構

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15367

学位授与番号	医博甲第1211号
学位授与年月日	平成8年3月25日
氏名	山本靖彦
学位論文題目	後期糖化反応生成物によるヒト膵癌細胞の増殖促進とその分子機構

論文審査委員	主査	教授	小林	健一
	副査	教授	山本	博
		教授	馬淵	宏

内容の要旨及び審査の結果の要旨

最近の疫学調査において糖尿病が膵癌の主要な危険因子の一つであることが報告されたが、その分子メカニズムについては全く不明である。本研究で著者は、ヒト膵腺癌由来培養細胞株Mia PaCa-2を用い、高血糖状態で促進的に形成される後期糖化反応生成物 (advanced glycation endproducts, 以下AGE) が膵癌細胞の増殖にどのように影響するかを検討した。その結果は以下のように要約される。

- 1) ウシ血清アルブミン (bovine serum albumin, 以下BSA) と500mMグルコースより調製したAGE-BSAは、Mia PaCa-2細胞の [³H] チミジン取り込みを濃度依存的に有意に増大させ、1 μ g/mlの濃度でDNA合成を約25%促進させた。AGEはまた、時間依存性にMia PaCa-2細胞の生細胞数も有意に増加させた。対照の非糖化BSAはMia PaCa-2細胞のDNA合成、生細胞数に影響を及ぼさなかった。
- 2) Mia PaCa-2細胞から全RNAを抽出し定量的RT-PCR法で分析した結果、AGEはPDGF-B mRNA含量を約6.5倍に増大させることが見いだされた。また、Mia PaCa-2細胞で発現する主要なPDGFレセプター分子種はPDGF- β であった。
- 4) AGEのDNA合成促進効果は培地に添加した抗ヒトPDGF-BB抗体により完全に中和された。
- 5) Mia PaCa-2細胞はAGEを認識する細胞表面AGEレセプター (receptor for AGE, 以下RAGE) 遺伝子を発現しており、当該mRNAに対するアンチセンスオリゴヌクレオチドを化学合成し培地中に投与すると、AGEによるDNA合成促進効果ならびにPDGF-B遺伝子発現誘導効果がほぼ完全に抑制されることが見いだされた。

以上の結果から、AGEはRAGEによって認識された後、PDGF-B遺伝子の発現を誘導し、PDGF-Bのオートクリン作用を介してMia PaCa-2細胞の増殖を促進するものと考えられた。したがって、糖尿病状態は膵癌の増殖進展に原因に関わりうると推定され、AGEが膵癌危険因子の本体の一つと結論された。

本研究は糖尿病と膵癌合併の分子的基礎を明らかにした点で細胞分子生物学上及び臨床医学上価値ある研究と評価された。