Tumor necrosis factor αとInterferon γによるヒト胃癌細胞株における相乗的インタ-ロイキン8産生誘導機序の分子生物学的解析

メタデータ	言語: jpn
	出版者:
	公開日: 2017-10-06
	キーワード (Ja):
	キーワード (En):
	作成者: 安本, 和生
	メールアドレス:
	所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15050

学位授与番号	医博甲第1084号
学位授与年月日	平成5年3月25日
氏　　名	安本和生
学位論文題目	Tumor necrosis factor αと Interferon γによるヒト胃癌細胞株における相乗的インターロイキン8産生誘導機序の分子生物学的解析
論文審査委員	主査　教授　磨伊正義 副査　教授　松島綱治 　　教授　宮崎逸夫

内容の要旨および審査の結果の要旨

近年の免疫病理組織学的研究により，腫瘍浸潤白血球はTリンパ球が主であり，その集積の密度と患者の予後が相関することが胃癌・乳癌をはじめいくつかの腫瘍において観察されている。しかしながら，腫瘍局所へのリンパ球浸潤機序はいまだ十分解明されたとはいえない。IL-8は好中球・Tリンパ球に遊走活性を有するサイトカインである。本研究では，腫瘍部へ白血球浸潤機構を解明する第一段階として，ヒト胃癌細胞株がIL-8を産生誘導する可能性について検討した。さらに，TNFα+IFNγによる相乗的IL-8産生誘導機序の分子生物学的解析により以下の結果を得た。

1．今回検討したヒト胃癌細胞株9株中8株にIL-1α，TNFα，TNFα+IFNγによりIL-8蛋白の産生誘導が観察された。さらに興味深いことにMKN45，KATOⅢをはじめ数株でTNFα+IFNγによりIL-8蛋白の相乗的産生誘導が認められた。また，これら誘導されたIL-8蛋白は生物活性を持つことが判明し，感染・サイトカイン治療・免疫補助療法などにより胃癌細胞自らがIL-8を産生誘導し，腫瘍局所への白血球浸潤の第一段階となる可能性が示唆された。

2．MNK45株を用いてTNFα+IFNγによるIL-8遺伝子の相乗的発現調節秩序について検討した。その結果，Scatchard解析からIFNγはヒト胃癌細胞株MKN45細胞膜上のTNFα受容体の数や親和性に変化を与えないことが判明し，mRNAの安定性の検討からIFNγによるIL-8 mRNAの安定化はTNFα+IFNγによるmRNAの相乗的発現に関与しないことが判明した。

3．IL-8遺伝子上のAP-1とNF-kB様蛋白認識配列が，IL-8遺伝子の相乗的活性化に相互に関与するとともに，これら転写調節領域に結合する転写因子（AP-1とNF-kB様核蛋白）も相乗的に誘導活性化されることが明らかとなった。

以上の結果より，ヒト胃癌細胞株MKN45におけるTNFα+IFNγによる相乗的IL-8産生誘導は，IFNγによるTNFα受容体の発現増強や親和性の変化を介さない，受容体以降の細胞内シグナル伝達系の活性を介した転写因子（AP-1，NF-kB）の相乗的活性化誘導を通じてもたらされるものと結論された。

本研究は，ヒト胃癌細胞のサイトカイン産生誘導能，さらにTNFα+IFNγによる相乗的活性化機序を分子生物学的に詳細に解明したものであり，腫瘍免疫学に新知見をもたらした価値ある論文と評価された。