

Title	培養アストロサイトにおけるc-Metの産生と分泌性因子によるその調節
Sub Title	
Author	島崎, 賢仁
Publisher	慶應医学会
Publication year	2003
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.80, No.4 (2003. 12) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20031202-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

培養アストロサイトにおけるc-Metの産生と分泌性因子によるその調節

島 崎 賢 仁

内容の要旨

c-met癌原遺伝子産物であるc-Metは、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor ; HGF) の細胞膜表面受容体である。HGFは種々の細胞に対して、mitogen, motogen, morphogenとして作用する。ヒト脳組織において、腫瘍性または反応性アストロサイトはc-Metを発現し、正常アストロサイトはこれを発現していない。これより、c-Metは腫瘍進展過程または神経再生過程においてニューロン-グリアまたはグリア-グリア間の重要なmediatorであると示唆される。アストロサイトは特有の神経栄養効果を持ち、脳損傷時に損傷部位に供給されるfibroblast growth factor (FGF), interleukin-1 β (IL-1 β), tumor necrosis factor- α (TNF- α) などの種々のサイトカインは、アストロサイトからの神経栄養因子の産生を刺激し、アストロサイトが持つ神経栄養効果を増強する。これらサイトカインで活性化されたアストロサイトは損傷されたニューロンの生存を支持し、損傷された神経回路網の再構築を促進すると考えられている。

中枢神経系の再生過程におけるc-Metの役割を明らかにするため、FGF, IL-1 β , TNF- α などのサイトカインにて刺激したラット培養アストロサイトにおけるc-Metの発現を、免疫蛍光二重染色、Western blot法、RT-PCRにて検討し、以下の結果を得た。

1. 免疫蛍光二重染色による検討により、培養アストロサイトにおいてc-Metの発現が認められた。c-Metの発現パターンや細胞内局在はサイトカインにより影響を受けないことが示された。
2. Western blot法による検討により、培養アストロサイトは145および170kD isoformのc-Metを発現していることが明らかにされた。170kD isoformの発現はaFGF, bFGFにより有意に増強され、HGFにより有意に減弱されることが認められた。
3. 免疫蛍光二重染色とWestern blot法の結果より、サイトカインにより発現の調節を受けたのは、c-Metの前駆体170kD isoformであることが明らかにされた。
4. RT-PCRによる検討により、培養アストロサイトにおけるc-met mRNAの発現が明らかにされた。aFGF, bFGF, HGFはc-met mRNAの発現を有意に増強させた。

以上より、培養アストロサイトにおいて発現が認められたc-Metは、サイトカインにより発現の調節を受けることにより、HGFに対する感受性をup-regulateされることが示唆された。HGFによりc-Metのシグナル伝達経路が活性化されることで、アストロサイトの持つ神経栄養効果が増強する可能性があり、c-Metが中枢神経系の再生過程に関与していることが示唆された。

論文審査の要旨

c-met癌原遺伝子産物であるc-Metは、肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor ; HGF) の細胞膜表面受容体である。ヒト脳組織において、腫瘍性または反応性アストロサイトはc-Metを産生する。これより、c-Metは腫瘍進展過程または神経再生過程において重要なmediatorであると示唆される。アストロサイトは特有の神経栄養効果を持ち、脳損傷部位に供給される種々の分泌性因子は、アストロサイトからの神経栄養因子の産生を刺激し、神経栄養効果を増強する。本研究では、中枢神経系の再生過程におけるc-Metの役割を明らかにするため、種々の分泌性因子にて刺激したラット培養アストロサイトにおけるc-Metの産生を検討した。免疫蛍光二重染色により、培養アストロサイトにおいてc-Metの産生が認められた。Western blot法により、145および170kD isoformのc-Metの産生が示された。170kD isoformの産生はfibroblast growth factor (FGF) により有意に増強され、HGFにより有意に減弱された。RT-PCRにより、FGF, HGFによりc-met mRNAの産生が有意に増強されることが示された。以上より、培養アストロサイトにおいて産生が認められたc-Metは、分泌性因子により産生の調節を受けることにより、HGFに対する反応性を増強されることが示唆された。

審査では、170kD isoformは前駆体蛋白かalternatively spliced isoformかについて質問がなされた。免疫蛍光二重染色により培養アストロサイトにおけるc-Metの染色パターンは種々の分泌性因子により影響を受けないことが示され、検出されたc-Metの細胞内局在は細胞膜上で変化しないのではないかと考えられたため、170kD isoformは前駆体蛋白である可能性があると回答がなされた。これに対し、細胞外ドメインの違いを認識する抗体を使った免疫染色やWestern blotting、細胞内局在について共焦点レーザー蛍光顕微鏡等を用いた厳密な解析などの検討を要するとの指摘がなされた。さらに、HGFによりアストロサイトにおけるc-met mRNAとc-Met蛋白の産生が相反する反応を示したことについて質問がなされた。HGFによる刺激3時間後でのmRNA産生の増強は初期の転写の増強を、48時間後でのc-Met前駆体の可能性のある170kD isoform産生の減弱は後期の蛋白合成の抑制を見ている可能性があるという回答がなされた。これに対し、RT-PCR、Western blottingにより分泌性因子刺激後3時間～48時間でのmRNAおよび蛋白双方の産生量の検討を要するとの指摘がなされた。

以上、本研究はさらに検討されるべき課題は残しているものの、培養アストロサイトにおいて産生が認められたc-Metは、分泌性因子により産生の調節を受けることを初めて明らかにした点で有意義であると評価された。

論文審査担当者 主査 外科学 河瀬 斌
解剖学 仲嶋 一範 生理学 岡野 栄之
小児科学 高橋 孝雄
学力確認担当者：北島 政樹、仲嶋 一範
審査委員長：仲嶋 一範

試問日：平成15年7月2日