

主 論 文 要 旨

報告番号	(甲) 乙 第 号	氏 名	福田 桂太郎
主 論 文 題 名			
<p>Periostin Is a Key Niche Component for Wound Metastasis of Melanoma (ペリオスチンはメラノーマ創傷部転移における前転移ニッチの鍵となる構成分子である)</p>			
(内容の要旨)			
<p>創傷部に一致した転移が認められる現象は、昔から様々ながら認められ、報告されてきた。中でもメラノーマの創傷部転移の報告が占める割合は高く、いずれも受傷数ヶ月以内に転移が出現することから、創傷治癒過程の微小環境が、メラノーマ細胞の転移を促進させる前転移ニッチとして機能する可能性が推察されている。本研究ではメラノーマの創傷部転移のメカニズムを明らかにするため、創傷部転移をきたしたメラノーマ患者の原発巣と転移巣のマイクロアレイ解析を行った。創傷治癒に関わる分子に着目したところ、細胞外マトリックスのペリオスチン (POSTN)、I型コラーゲン (COL-I)、フィブロネクチン (FN) の遺伝子が転移巣で有意に高発現していた。免疫染色の結果、いずれの分子もメラノーマの間質に発現していた。続いてマウスの皮膚に傷をつけると、ヒト同様、創傷の治癒過程においてPOSTN、COL-I、FNの発現が誘導されることを確認した。そこでマウスメラノーマ細胞株をマウスの足底の皮下に移植した後、大腿部皮膚に傷を付け、ヒト同様、創傷部に転移巣が形成されるか観察した。その結果、傷をつけたマウスでは、10匹中6匹で傷の場所に皮下転移巣の形成を認め、ヒト同様、転移巣の周囲の組織にPOSTNの発現を確認した。一方、傷を付けなかったマウス10匹はいずれも転移巣を形成せず、マウスもヒト同様、創傷治癒によりメラノーマの転移巣の形成が誘導されることが示された。さらに、POSTNがメラノーマ細胞にどのように機能するのか調べるため、POSTNやCOL-I、FNを底面に付着させたプレートにマウスやヒトメラノーマ細胞株を反応させ、一定時間にプレートに接着したメラノーマ細胞、移動したメラノーマ細胞、増殖したメラノーマ細胞数を測定した。その結果、POSTNは増殖には影響を与えることなく、COL-I、FNよりも有意にメラノーマ細胞の接着能を低下させ、遊走能を上昇させる働きがあることがわかった。この結果を受け、POSTNが血液中を循環するメラノーマを引きつける力があるか調べた。POSTNを大量に産生・分泌することが知られているマウス骨芽細胞株にshRNAを導入し、POSTNを大量に作る骨芽細胞と少量しか作らない骨芽細胞を作製した。そしてこれらの骨芽細胞と分泌されたPOSTNを含む培養液をゲルに混ぜ、傷をつける代わりに、マウスメラノーマ細胞株の足底への移植した後、大腿部皮下に投与し、皮下転移が形成されるか観察した。その結果、POSTNを大量に作る骨芽細胞を投与したマウスでは、7匹中7匹で、投与部位に皮下転移巣の形成を認め、ヒト同様、転移巣周囲の組織にPOSTNの強い発現を確認した。POSTNの産生量が少ない骨芽細胞を投与したマウスでは7匹中1匹でしか、皮下転移巣の形成を認めなかつた。</p> <p>以上の結果からPOSTNは、メラノーマの創傷部への転移を誘引する重要な分子として働き、転移巣を創傷部に形成させることが示唆された。</p>			