

論文審査の結果の要旨

報告番号	<input checked="" type="radio"/> 甲 口 甲口保 <input type="radio"/> 乙 口 乙口保 <input type="radio"/> 口 修	第 432号	氏名 天真 寛文
審査委員	主 査 石丸 直澄 副 査 藤猪 英樹 副 査 岩本 勉		

題 目

TAK1 inhibition subverts the osteoclastogenic action of TRAIL while potentiating its antimyeloma effects

(TAK1阻害はTRAILの抗骨髄腫作用を増強するとともに骨吸収促進活性を抑制活性に変換する)

要 旨

多発性骨髄腫 (MM) は腫瘍化した形質細胞による悪性腫瘍で、骨髄内で破骨細胞とお互いの活性を高め合い、骨破壊と腫瘍増殖という悪循環を形成し進展するという特徴がある。TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL)は腫瘍特異的に細胞死を誘導するという特徴から、MMをはじめ様々な癌で抗腫瘍薬としての活用が研究されてきたが、近年骨代謝における役割が注目されている。そこで本研究ではTRAILの破骨細胞への効果を明らかにすることで、MMとそれに伴う骨病変を改善し得る治療法を開発することを目的として検討を行った。

破骨細胞にはTRAIL受容体が発現しているが、破骨細胞分化に伴いTRAILのアポトーシスシグナルを阻害するc-FLIPの発現が上昇するため、TRAILは破骨細胞に対して細胞死を誘導せず、むしろ破骨細胞分化を促進した。破骨細胞においてTRAILはTGF- β activated kinase-1 (TAK1)のリン酸化を介してNF- κ B経路を活性化し、その下流でc-FLIPの転写因子であるSp1の発現上昇を惹起することでc-FLIPの発現上昇をもたらしていた。TAK1阻害薬により、破骨細胞のc-FLIP発現が低下しTRAILによるアポトーシスが誘導されるようになり、またTRAILのMMに対する抗腫瘍効果が増強した。以上の結果よりTAK1阻害薬とTRAILの併用はMM細胞に対する抗腫瘍作用の増強とともに骨吸収抑制作用も発揮させるため、骨吸収が著明に亢進しているMMなどの悪性腫瘍の有望な治療戦略になると考えられた。

以上より、本研究は歯科医学の発展に寄与する優れた研究内容であり、申請者は当該分野における学識と研究能力を有していると評価し、博士 (歯学) の学位と授与するに十分に値すると判定した。