

氏名	高橋 三奈
授与した学位	博士
専攻分野の名称	医学
学位授与番号	博甲第 3798 号
学位授与の日付	平成21年3月25日
学位授与の要件	医歯学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)

学位論文題目 Bone morphogenetic protein 6 (BMP6) and BMP7 inhibit estrogen-induced proliferation of breast cancer cells by suppressing p38 mitogen-activated protein kinase activation
(BMP-6, BMP-7による乳癌細胞の増殖抑制効果とp38-MAPK経路の関与)

論文審査委員 教授 清水 憲二 教授 平松 祐司 准教授 猶本 良夫

学位論文内容の要旨

ヒト乳癌の発生・進展において Estrogen は重要な役割を果たす。近年 Estrogen と BMP のシグナルクロストークの存在が報告されたことから、ヒト乳癌細胞株 MCF-7 を用いて Estrogen による乳癌細胞増殖作用に対する BMP の影響を検討した。MCF-7 細胞には ER α 、ER β 、BMP 受容体、Smad 分子の発現を認めた。Estradiol (E2) 処理により MCF-7 細胞の DNA 合成能は濃度反応性に増加し、一方 ER α 、aromatase、steroid sulfatase の mRNA 発現レベルは減少した。BMP 単独処理では MCF-7 細胞の増殖能に影響しなかったが、BMP-6、-7 は E2 によって誘導される細胞増殖反応を強く抑制した。BMP-6、-7 によって誘導された Smad1, 5, 8 シグナルは、BMP-2、-4 の場合と異なり高濃度の E2 存在下でも保持されていた。E2 は MCF-7 細胞において ALK-3、-6、ActR II と ActR II B の発現を抑制したが ALK-2、BMPRII の発現には影響を与えなかった。さらに E2 は MCF-7 細胞における MAPK の活性化を誘導したが、BMP-6、-7 は E2 による p38 のリン酸化を抑制した。MAPK の阻害実験において p38 阻害薬は E2 によって誘導される細胞増殖反応を有意に抑制した。p38 経路は乳癌細胞の増殖において重要な役割を担っており、BMP-6、-7 は p38 経路を抑制することにより乳癌細胞の増殖抑制に寄与することが示唆された。

論文審査結果の要旨

ヒト乳癌の発症や進展において、エストロゲンは重要な役割を果たしている。本研究は近年注目されているエストロゲンと骨形態形成タンパク質群(BMP)とのシグナルクロストークを明らかにするため、ヒト乳癌細胞株 MCF-7 を用いてエストロゲンによる乳癌細胞増殖作用に対する BMP の影響を検討したものである。本研究者は、まず MCF-7 細胞株におけるエストロゲン、並びに BMP を含む TGF β スーパーファミリーの信号伝達系遺伝子群の発現を確認した。次に、エストロゲン刺激の有無両条件で、BMP-2,-4,-6,-7, および Activin の MCF-7 細胞増殖に及ぼす影響を検討した結果、BMP-6,-7 はエストロゲンによる細胞増殖促進効果を強く抑制した。さらに、エストロゲンは MCF-7 細胞における MAPK の活性化を誘導したが、BMP-6,-7 はエストロゲンによる p38 MAPK のリン酸化を抑制した。本研究者は以上の他にもエストロゲン代謝酵素群や様々な受容体、Smad 信号伝達系等を公汎に解析し、総合的に判断して、BMP-6,-7 はエストロゲンによる p38 MAPK のリン酸化を抑制することにより、乳癌細胞の増殖抑制に寄与すると結論した。

以上のように、本研究は乳癌細胞の増殖制御における BMP 群の役割を詳細に解析して BMP-6,-7 の増殖抑制機構を解明したもので、重要な新知見を得たと評価できる。

よって、本研究者は博士(医学)の学位を得る資格があると認める。