

(7)

氏名(生年月日)	岡 村 隆 光
本 籍	
学位の種類	博士(医学)
学位授与の番号	甲第297号
学位授与の日付	平成10年2月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当(医学研究科専攻, 博士課程修了者)
学位論文題目	All-<i>trans</i> retinoic acid modulates Fas antigen expression and affects cell proliferation and apoptosis in combination with anti-Fas monoclonal antibody in the human myeloma cell line, U266B1 (ヒト骨髄腫細胞株, U266B1において all- <i>trans</i> retinoic acid は Fas 抗原の発現を変化させ, 抗 Fas 抗体との併用によって増殖とアポトーシスに影響を与える)
論文審査委員	(主査) 教授 溝口 秀昭 (副査) 教授 永井 厚志, 笠島 武

論 文 内 容 の 要 旨

〔目的〕

近年, ビタミン A の誘導体である all-*trans* retinoic acid (ATRA) が骨髄腫細胞に対し増殖を抑制することが報告されている。今回我々は骨髄腫細胞を ATRA で処置した際の Fas 抗原の発現およびアポトーシスの状態について調べ ATRA による骨髄腫細胞の増殖抑制の機序を明らかにすることを目的とする。

〔対象および方法〕

ヒト骨髄腫細胞株 U266B1 を ATRA 存在下 (10^{-12} ~ 10^{-5} M) で 7 日間培養し, Fas 抗原の発現量をフローサイトメトリー法を用い測定した。また, ATRA 添加培養後の細胞内 *bcl-2* の発現量と IL-6 のレセプター (IL-6R) の発現もフローサイトメトリー法を用い測定した。U266B1 細胞を ATRA 単独添加, Fas リガンド作用をもつ抗 Fas 抗体単独添加あるいは両者を添加して培養し, 72 時間後に 3 H-チミジンの取り込みを測定し, 5 日後にサイトスピン標本を作製し TUNEL 法を用いアポトーシスの検出を行った。

〔結果〕

1. U266B1 の Fas 抗原発現に対する ATRA の影響
ATRA 添加により U266B1 細胞の Fas 抗原発現量は濃度依存性に増強した。

2. ATRA と抗 Fas 抗体の増殖とアポトーシスに

対する作用

ATRA および抗 Fas 抗体の単独添加により細胞数および 3 H-チミジンの取り込みは低下し増殖の抑制が認められた。さらに ATRA および抗 Fas 抗体の両者を添加することにより増殖は相加的に抑制された。ATRA あるいは抗 Fas 抗体単独添加によるアポトーシス誘導率は, それぞれ $8.7 \pm 4.3\%$ と $20.2 \pm 3.0\%$ であったが, 両者添加においては $56.6 \pm 2.9\%$ で単独添加に比べ著しいアポトーシスの誘導を認めた。

3. ATRA の U266B1 における *bcl-2* および IL-6R に対する影響

ATRA 10^{-6} M 添加により U266B1 の *bcl-2* および IL-6R の発現は低下した。

〔考察〕

ATRA は U266B1 細胞の Fas 抗原の発現量を増強させた。この機序については現在検討中である。ATRA と Fas リガンドの併用によりアポトーシス誘導の増強を認めたが, このことは① ATRA による Fas 抗原発現増強, ② 抗アポトーシス作用のある *bcl-2* 発現低下, ③ 骨髄腫細胞の増殖因子である IL-6 のレセプターの低下などが関与している可能性が考えられた。生体内にも Fas リガンドが存在するため, 骨髄腫患者において ATRA 投与が腫瘍細胞のアポトーシス

を誘導し治療効果をあげる可能性が示唆された。

〔結論〕

ATRA は骨髄腫細胞において Fas リガンドによる

アポトーシス誘導作用を増強することから本症の治療に用いられる可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本論文は、*all-trans* retinoic acid (ATRA) がヒト骨髄腫細胞の増殖を抑制する機序を検討したものである。

ATRA をヒト骨髄腫株細胞に添加することにより Fas 発現量が増加し抗 Fas 抗体によるアポトーシスが高められること、アポトーシスを抑制する *bcl-2* 遺伝子の発現が抑制されること、インターロイキン 6 レセプターの発現が抑制され増殖因子のインターロイキン 6 の作用が抑制されることなどが ATRA による増殖抑制の機序であることを示した学術上意義のある論文と考える。

主論文公表誌

All-*trans* retinoic acid modulates Fas antigen expression and affects cell proliferation and apoptosis in combination with anti-Fas monoclonal antibody in the human myeloma cell line, U266B1 (ヒト骨髄腫細胞株, U266B1において *all-trans* retinoic acid は Fas 抗原の発現を変化させ, 抗 Fas 抗体との併用によって増殖とアポトーシスに影響を与える)

Experimental Hematology Vol 26 No 6

501-506頁 (1998年6月発行) 岡村隆光, 増田道彦, 新井ゆかり, 石田千晴, 首籐紘一, 溝口秀昭

副論文公表誌

- 1) Pure red cell aplasia with thymoma: evidence of T-cell clonal disorder (胸腺腫を伴う赤芽球病: クローン性 T 細胞疾患の証明). Am J Hematol 54: 324-328 (1997) 増田道彦, 新井ゆかり, 岡村隆光, 溝口秀昭