

論文内容の要旨

| | |
|---|------|
| 氏名 | 岸 真五 |
| Oxidized high mobility group B-1 enhances metastability of colorectal cancer via modification of mesenchymal stem/stromal cells (和訳) 酸化型 HMGB-1 は間葉系幹細胞/間葉系細胞を介して大腸癌の転移性を促進する | |

論文内容の要旨

High mobility group box-1(HMGB1)は間葉系幹細胞/間葉系細胞(MSC)の走化性因子として知られているが、翻訳後修飾がその機能に及ぼす影響は明らかでない。本研究では、HMGB1 の酸化状態の違いが、がんにおける MSC の機能の違いにつながると仮定した。

ヒト大腸がんでは、間質に浸潤する MSC は肝転移や血清 HMGB1 と相関していた。動物モデルでは、酸化型 HMGB1 は、還元型 HMGB1 に比べて皮下腫瘍に動員される MSC の数を 3 倍も減少させた。還元型 HMGB1 はマウス骨髄 MSC(BM-MSC)の増殖を抑制し、骨芽細胞や血管周皮細胞への分化を誘導したが、酸化型 HMGB1 は増殖を促進し幹細胞を増加させ、分化は観察されなかった。酸化型 HMGB1 で前処理した BM-MSC をその細胞株と同系のがん細胞と共培養すると、がん細胞の細胞増殖と幹細胞性が上昇し、腫瘍化、薬剤耐性化が促進されました。一方、還元型 HMGB1 で前処理した BM-MSC との共培養では、幹細胞性の亢進は見られませんでした。動物大腸がんモデルでは、還元型 HMGB1 ではなく、酸化型 HMGB1 が腫瘍内 MSC の走化性を利用して肝転移を促進しました。したがって、酸化型 HMGB1 は、MSC をリプログラムし、がんの悪性化を促進することが示唆された。