

自己分泌型細胞運動刺激因子 (Autocrine Motility Factor: AMF) の 機能解析および骨肉腫細胞への影響の考察

群馬大学医学部附属病院整形外科 柳 川 天 志

腫瘍細胞により細胞外に分泌される autocrine motility factor (AMF) は autocrine 的に腫瘍の運動、転移能を刺激する。AMF は解糖に必須の酵素 Phosphoglucose isomerase (PGI) と相同であることが知られており、ほぼ全細胞で細胞内に発現が認められるが正常細胞から分泌はされない。amf 遺伝子の過剰発現でもともと AMF を分泌していた細胞は AMF 分泌量が増え、分泌していなかった細胞も AMF を分泌するようになった。これは AMF の分泌機構は腫瘍細胞に特異的なものではなく、mRNA レベルでの発現量はその分泌に関わっていることを示唆している。

次に PGI/AMF の過剰発現の前後で発現量の変化する遺伝子を調べたところ GDI- β と KIF3A の発現の上昇が認められた。これら二つの因子がどのように PGI/AMF のシグナルに反応しているかは依然不明であるが

GDI- β は Rho シグナルに抑制的に働くことが知られており PGI/AMF による過度の運動刺激に対しネガティブフィードバックが働くものと考えられた。

PGI/AMF は 185 番目のアミノ酸残基 (S185) がリン酸化されることが知られているがその意義についてはまだ明らかでない。この S185 をいくつかのアミノ酸で置換することにより PGI/AMF のリン酸化、非リン酸化モデルを作りその活性を調べた。PGI/AMF のリン酸化は PGI/AMF の細胞運動刺激能および分泌に影響をおよぼさなかった。しかし細胞内での解糖酵素としての働きはリン酸化により著明に抑制された。多くの腫瘍細胞では糖代謝が亢進している事が知られているが解糖を制御すると考えられる PGI/AMF のリン酸化の研究は今後腫瘍細胞の制御に役立つものと考えられる。

閉塞性睡眠時無呼吸症候群患者における鼻型持続陽圧換気療法の 血中レプチン値早期改善効果

群馬大学大学院医学系研究科器管代謝制御学講座病態制御内科学 清 水 泰 生

【背景】肥満合併症の一つに閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS) がある。OSAS は夜間の強度低酸素血症に起因する様々な合併症を来すので、肥満を起因とする OSAS には鼻型持続陽圧換気療法 (nCPAP) が必要である。レプチンは脂肪減少、食欲抑制性ホルモンであるが肥満症患者の中にはレプチンが高値であるにもかかわらず、肥満である患者がいてレプチン抵抗性をもっていると考えられる。我々は肥満を伴う OSAS 患者で nCPAP 療法導入による夜間低酸素血症からの離脱が血中レプチン値に与える影響を検討した。【方法】肥満を伴った患者に OSAS 診断のための polysomnography を施行した。肥満 OSAS 患者群において nCPAP 治療前後に、血中のレプチンおよびそのレセプターである soluble leptin receptor を測定し、nCPAP がこれらに与える影響を検討するとともに、polysomnography にて得られた平均夜間最低酸素飽和度との相関を検討した。【結果】

肥満を伴う OSAS 患者ではコントロール群と比較し血中レプチン値は高値だった。nCPAP 療法導入後 1 週間で血中レプチン値は日内変動を保ったまま低下した。未治療の OSAS 患者の血中レプチン値は平均夜間最低酸素飽和度と逆相関した。血中 soluble leptin receptor 値は OSAS 患者群と非 OSAS 患者群で差はなく、OSAS 群において nCPAP 治療の影響も受けなかった。【考察】肥満を伴う OSAS 患者で夜間低酸素血症がレプチン抵抗性に関与している可能性及び nCPAP 療法導入による低酸素血症からの解放がレプチン抵抗性を改善する可能性が考えられた。【謝辞】本研究のご指導を賜りました群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学 森昌朋教授、群馬大学保健学科 土橋邦生教授、病態制御内科学 清水弘行講師、群馬大学附属病院検査部 福村幸仁先生、病態制御内科学の堀江健夫先生 (現前橋日赤) はじめ多くの医会員の諸先生方に深謝致します。