

大学院口腔科学教育部研究奨励賞研究成果報告書

口腔科学教育部口腔科学専攻 4年
口腔顎顔面矯正学分野 天真 寛文

研究課題名 _____アポトーシス誘導因子 TRAIL の骨代謝における役割の解明_____

1. 研究目的と成果内容

多発性骨髄腫 (MM) は骨破壊と腫瘍増殖という悪循環を形成し進行する。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 の治療への応用が期待されているが、骨病変への作用に関しては未だ定まった見解が得られていない。そこで本研究では、TRAIL の破骨細胞への効果を明らかにし、腫瘍進展と骨病変に対して有効な治療法を開発することを目的とした。

TRAIL は MM 細胞には caspase-8 の活性化を促し細胞死を誘導したが、破骨細胞には細胞死を誘導せず、むしろその分化を促進した。TRAIL への感受性が細胞間で異なる機序を解明するため、TRAIL 受容体下流で形成されるタンパク複合体に着目したところ、TRAIL は、MM 細胞では death-inducing signaling complex (DISC) の形成と caspase-8 の活性化をもたらしたが、破骨細胞では FADD、TRAF2 と RIP1 からなる complex II を形成し NF- κ B を活性化した。c-FLIP は caspase-8 の内因性阻害因子であるが、破骨細胞分化に伴って c-FLIP 発現が上昇すること、c-FLIP siRNA を添加した破骨細胞では complex II の形成が見られず TRAIL による細胞死が誘導されるようになることわかり、c-FLIP が細胞死と活性化シグナルを振り分ける重要な因子であることが示唆された。そこで、c-FLIP 発現を制御するシグナルの上流因子である TGF- β activated kinase-1 (TAK1) に着目した。TAK1 阻害剤を破骨細胞に添加すると、c-FLIP 発現が低下し、TRAIL による細胞死が誘導されるようになった。破骨細胞と MM 細胞の共培養系において、TAK1 阻害薬の併用は TRAIL による破骨細胞障害を惹起し、MM 細胞に対する抗腫瘍効果を増強させた。

これらの結果より、TAK1 阻害剤と TRAIL の併用は、骨吸収が著明に亢進している MM などの癌の有望な治療戦略になると考えられた。

2. 自己評価

我々は、TRAIL が破骨細胞の分化・成熟化を促進すること、TAK1 阻害が破骨細胞の c-FLIP 発現を低下させることで TRAIL による細胞死が誘導されるようになることを見出し、英文雑誌に報告した。本研究によって破骨細胞における TRAIL シグナル伝達的一端が明らかとなり、また TAK1 阻害は TRAIL による破骨細胞活性化作用を遮断させ強力な骨吸収抑制作用を発揮させると同時に、TRAIL の抗骨髄腫作用を増強することが示された。しかし、細胞間で TRAIL への感受性が異なる機序については本研究では十分明らかにすることができていないため、今後さらに詳しい解析を行っていきたいと考えている。加えて、動物実験などでより病態に近い状況での解析を行い、TAK1 阻害剤と TRAIL との併用療法の有効性を確立していければと考えている。

3. 学会発表

口頭発表

- TRAIL は破骨細胞を活性化させるが、TAK1 阻害により骨髄腫細胞とともに破骨細胞にも TRAIL のアポトーシス誘導活性が惹起できる
第 35 回日本骨代謝学会 2017 年 7 月 27 日-29 日 福岡
天真 寛文, 寺町 順平, 小田 明日香, 天知 良太, 日浅 雅博, 渡邊 佳一郎, Ariunzaya BatErdene, 岩佐 昌美, 藤井 志朗, 賀川 久美子, 中村 信元, 三木 浩和, 遠藤 逸朗, 田中 栄二, 松本 俊夫, 安倍 正博
- TRAIL stimulates osteoclast differentiation and survival via TAK1 activation
Hirofumi Tenshin, Masahiro Abe, Eiji Tanaka
2017 Tokushima Bioscience Retreat 2017 年 9 月 28 日-30 日リゾートホテルオリビアン小豆島
- Apoptosis inducer TRAIL stimulates osteoclast differentiation and survival via TAK1 activation
The 4th ASEAN plus and TOKUSHIMA Joint International Conference on “Challenging and Innovation in Oral Sciences” 2017 年 12 月 1 日-3 日 Denpasar Indonesia (ビデオ発表)
Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Keiichiro Watanabe, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe, Eiji Tanaka

ポスター発表

- Osteoclasts utilize TRAIL for their NF- κ B activation, but TAK1 inhibition

resumes TRAIL-induced apoptosis in osteoclasts

Australian and New Zealand Bone and Mineral Society 2017 2017年6月17日-21日, Brisbane Australia

Hirofumi Tenshin, Jumpei Teramachi, Asuka Oda, Ryota Amachi, Masahiro Hiasa, Ariunzaya BatErdene, Keiichiro Watanabe, Singen Nakamura, Hirokazu Miki, Itsuro Endo, Eiji Tanaka, Toshio Matsumoto, Masahiro Abe

4. 論文

- TAK1 inhibition subverts the osteoclastogenic action of TRAIL while potentiating its antimyeloma effects.
Blood Adv. 1(24):2124-2137, 2017 Oct 26
Tenshin H, Teramachi J, Oda A, Amachi R, Hiasa M, Bat-Erdene A, Watanabe K, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Kagawa K, Sogabe K, Nakamura S, Miki H, Kurahashi K, Yoshida S, Aihara K, Endo I, Tanaka E, Matsumoto T, Abe M.
- Effective impairment of myeloma cells and their progenitors by hyperthermia.
Oncotarget. 9:10307-10316, 2018 Feb 13
Miki H, Nakamura S, Oda A, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Bat-Erdene A, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Harada T, Fujii S, Kurahashi K, Yoshida S, Kagawa K, Endo I, Aihara K, Ikuo M, Itoh K, Hayashi K, Nakamura M, Abe M.
- Unique anti-myeloma activity by thiazolidine-2,4-dione compounds with Pim inhibiting activity.
Br J Haematol. 180(2):246-258, 2018 Jan
Fujii S, Nakamura S, Oda A, Miki H, Tenshin H, Teramachi J, Hiasa M, Maeda Y, Oura M, Takahashi M, Iwasa M, Endo I, Yoshida S, Aihara K, Kurahashi K, Harada T, Kagawa K, Nakao M, Sano S, Abe M.