

30amC-277

腫瘍組織におけるプロガラニンの細胞外活性化と血管新生への関与

○岡田 莉奈¹, 山本 博之¹, 井口 和明¹, 大野 敏², 横川 隆志², 西川 一八², 海野 けい子¹, 星野 稔¹, 武田 厚司¹(¹静岡県大葉, ²岐阜大工)

【目的】我々は、一部の異所性ホルモン産生腫瘍が神経ペプチドのガラニンを前駆体のプロガラニンのまま細胞外に高濃度に分泌していることを見出した。プロガラニンはガラニン受容体とは結合せず、生理活性を有していない。また、担がんマウスの腫瘍組織では、プロガラニンはプラスミンにより活性型のガラニン(1-20)に変換される。そこで本研究では、担がんマウスにプラスミン阻害剤であるトラネキサム酸を投与した場合およびRNAi法によりプロガラニンの発現を抑制させた場合のガラニンの活性化と血管新生に対する作用について検討した。

【方法】プロガラニンを産生分泌するヒト肺小細胞がん培養細胞SBC-3AをKSNヌードマウスの皮下に移植し、担がんマウスを作製した。担がんマウスにトラネキサム酸を腹腔投与し、腫瘍形成および腫瘍組織中ガラニンの分子型をゲル濾過により検討した。また、RNAi法によりプロガラニンの発現を抑制し、マトリゲルブラグアッセイにより血管新生作用を評価した。

【結果および考察】担がんマウスにトラネキサム酸を投与すると腫瘍の形成は抑制された。腫瘍組織中の主要なガラニン様免疫活性はプロガラニンおよびガラニン(1-20)であったが、トラネキサム酸によりプラスミンを阻害するとガラニン(1-20)の生成は減少し、プロガラニンの活性化は抑制された。SBC-3A細胞のプロガラニン発現を抑制すると腫瘍組織中の新生血管は減少したが、この減少はガラニンまたはプロガラニンの添加により増加した。一方、トラネキサム酸を投与すると新生血管はガラニンの投与でのみ増加し、プロガラニンの投与では変化しなかった。以上より、プロガラニンは細胞外でプラスミンによりガラニン(1-20)に変換された後、血管新生の亢進に関与することが示された。