

27H-pm09S

テネイシン C 由来のペプチドによる神経膠芽腫の悪性化進展および それに基づく新規治療法の提案

○長井 怜雄¹, 堀越 ひかる¹, 伊豫田 拓也^{1,2,3}, 深井 文雄^{1,2,3} (1東京理大薬 分子病態学室, 2東京理大 総合研究機構 トランスレーショナルリサーチセンター, 3東京理大薬 DDS 研究センター)

【目的・背景】神経膠芽腫(GBM)は、極めて高い浸潤能と増殖能をもつ最も悪性度の高い脳腫瘍の一つである。従来の治療法では患者の 5 年生存率は 10%以下でしかない。GBM 細胞はテネイシン C(TNC)と血小板由来増殖因子(PDGF)受容体を共に高発現しており、この両分子の発現レベルと GBM の悪性度の間には正の相関関係があることが報告されている。当研究室では、TNC 分子内の機能部位を含むペプチド TNIII A2 が、 $\beta 1$ インテグリンの活性化を介してヒト GBM 細胞株 T98G の PDGF 依存性の増殖能および移動能を過度に増強することを明らかにした。本研究では TNIII A2 による GBM 細胞の悪性化進展に対する生体由来のペプチド性因子 X の作用を、in vitro と in vivo の両面から解析し GBM 治療における有用性を検証した。

【方法・結果・考察】ヒト GBM 細胞株 T98G、ラット GBM 細胞株 9L を使用した。これらの培養系に TNIII A2 を添加した。その結果、TNIII A2 は両細胞株の生存・増殖の増強、移動能を増強するとともに、細胞間接着を解離して分散を誘導した。本培養系に因子 X を添加すると、生存・増殖能、移動能に加えて細胞分散のいずれも強く抑制した。そこで、ラット GBM 細胞株である 9L を TNIII A2 共存下でラット頭蓋内に移植したところ、9L 単独を移植した場合と比べて有意な生存率の低下が観察された。またマウス皮下 9L 移植モデルにおいて、因子 X の投与は腫瘍増殖を遅延させることが確認された。以上、GBM が高発現する TNC は、その分子内の機能部位 TNIII A2 の表出を介して $\beta 1$ インテグリンを活性化させ GBM の悪性度を増強すること、ペプチド性因子 X は GBM の悪性化を有意に抑制すること等が明らかとなった。因子 X の GBM 治療薬としての可能性が期待される。