

27H-am07S

N-Myc のプロテアソーム分解を介した進行性神経芽腫の悪性形質の低下ならびにその治療への応用に関する基礎的検討

○酒井 俊輔¹, 平野 悠¹, 笹田 学¹, 大塚 一樹¹, 伊豫田 拓也^{1,2}, 末永 雄介³, 横井 左奈³, 深井 文雄^{1,2} (¹東京理大薬 分子病態学研究室, ²東京理大 RIST TR セ, ³千葉県がんセンター研究所)

小児の代表的な固形がんである神経芽腫患者の約半数は進行性に分類され、過酷な抗がん剤治療にも関わらず、長期生存率は約 30%にとどまっている。その殆どで MYCN 遺伝子増幅が認められ、予後不良の主な原因となっている。この MYCN 遺伝子産物である N-Myc タンパク質は、細胞周期を亢進させ分化を強力に阻害すると共に、多様な悪性形質を亢進することが知られている。神経芽腫患者のほとんどが 5 歳未満の小児であることから、緩和な治療法である分化誘導療法の確立が急務で、*all-trans* retinoic acid (ATRA) を始めとするレチノイン酸による治療が試みられきたが、臨床利用するに十分な分化誘導は達成されていない。

当研究室では、インテグリン活性化作用をもつテネイシン C のペプチド TNIII A2 を ATRA と併用することにより、MYCN 増幅神経芽腫細胞株 IMR-32 細胞の分化が強力に誘導されることを先に見出した。今回、TNIII A2-ATRA 併用処理によって IMR-32 の悪性形質の著しい低下が引き起こされることを確認するとともに、TNIII A2-ATRA による分化誘導と悪性形質の低下が N-Myc のプロテアソーム分解を介したものであることを明らかにした。更に、TNIII A2-ATRA 併用投与には神経芽腫治療効果があることを、*xenograft model mouse* を用いた *in vivo* 実験系によって証明した。

以上の成果は従来 ATRA による分化誘導療法の適用がなかった固形がんへの応用に向けた基礎を提供するものであり、他の固形がんの治療への応用の可能性についても検討を行っており、その一部を紹介したい。