

○板垣 圭祐<sup>1</sup>, 笹田 学<sup>1</sup>, 深井 文雄<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>東京理大院薬, <sup>2</sup>東京理大総研 TR セ

細胞の機能は接着分子インテグリンを介した細胞外マトリクス (ECM) への接着により調節される。我々は代表的な ECM であるフィブロネクチン (FN) 及びテネイシン C (TN) 分子内に  $\beta 1$  インテグリンをそれぞれ不活性化 (FNIII14) 及び活性化 (TNIIIA2) する機能部位が存在することを明らかにしてきた。今回、本機能部位によるインテグリン機能制御に着目したがんを標的とした創薬研究の一部を紹介する。

### FNIII14 機能阻害抗体による腫瘍細胞の移動・浸潤・転移の抑制

がんの浸潤・転移の重要な決定要素の一つである細胞移動は、ECM への接着 / 反接着のバランスのもとに支配されている。ヒト高転移性悪性黒色腫細胞に FNIII14 機能阻害抗体を作用させたところ、その移動・浸潤が抑制された。更に、マウス自然転移モデルにより、FNIII14 機能阻害抗体ががん転移抑制作用を示すことが証明され、FNIII14 部位ががん転移抑制の新たな標的となることが明らかになった。

### TNIIIA2 による N-Myc タンパク質分解に基づく進行性神経芽腫の分化誘導

代表的な小児がんである神経芽腫の緩和な治療法として分化誘導療法が研究されているが、神経芽腫に過剰発現する N-Myc の強力な分化阻害作用のため臨床応用に至っていない。今回、TNIIIA2 を ATRA と併用処理すると N-Myc がプロテアソーム分解されて神経芽腫細胞の分化が誘導され、その結果、悪性形質が消失することを明らかにした。進行性神経芽腫の新規分化誘導療法として期待される。