

論 文 内 容 要 旨

題目 Identification of pregnancy-associated plasma protein A as a migration-promoting gene in malignant pleural mesothelioma cells: a potential therapeutic target.

(Pregnancy-associated plasma protein A を悪性胸膜中皮腫細胞の遊走能を促進する遺伝子として同定: 治療標的としての可能性)

著者 Jun Huang, Sho Tabata, Soji Kakiuchi, Trung The Van, Hisatsugu Goto, Masaki Hanibuchi, Yasuhiko Nishioka
2013 年発行 Oncotarget 誌に掲載予定

内容要旨

悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma: MPM) はアスベスト曝露に非常に強い関連を有する悪性腫瘍である。本邦では 1970~80 年代に大量にアスベストが使用され、アスベスト曝露から発症までに 30~40 年程度の期間を要することから、2010~2040 年にかけて MPM 患者数は急速に増加すると予想されている。手術で根治できる早期例を除くと、診断からの平均生存期間は約 1 年と予後は極めて不良であり、有効な治療法にも乏しいことから、MPM に対する新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。

MPM は診断時には既に周囲組織に浸潤していることが多い。癌細胞の遊走は腫瘍の局所浸潤を規定する重要な因子であり、そのメカニズムの解明により新たな治療戦略の構築が可能性となると考えられる。このような背景から、申請者らは MPM の遊走能の分子機構の解明と治療標的分子の探索を目的に以下の検討を行った。

まず NCI-H290, MSTO-211H, Y-MESO-14 など 8 種類のヒト MPM 細胞の遊走能を trans-well chamber assay システムで評価した。次いで DNA マイクロアレイを用いた網羅的解析により各 MPM 細胞の遺伝子発現プロファイルを取得した。MPM 細胞の遊走能と遺伝子発現プロファイルを合わせて解析することにより遊走と関連する遺伝子群を同定した。同定された遺伝子の中でも、特に pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) を中心に研究を展開した。

PAPPA は妊娠女性の血中に高濃度で存在する蛋白質として知られていたが、近年 insulin-like growth factor 1 (IGF-1) の局所バイオアベイラビリティの調節因子として注目されている。IGF-1 は MPM 細胞の増殖や遊走を促進するなど、癌の悪性化にも関与していることが明らかにされ、IGF-1 axis 関連分子を標的とした MPM の臨床試験も進行中である。

様式(8)

申請者らは MPM 細胞の遊走に関する PAPP A の影響を検証するため、*in vitro* での MPM 細胞株のセレクションを行い、高浸潤能を有する株を樹立した。高浸潤株では細胞遊走能が促進しており、PAPP A 遺伝子の発現も増強していた。MPM 細胞には IGF-1 の局所バイオアベイラビリティの調節因子である IGFBPs, IGF-1R も発現していたが、IGF-1 に結合しその活性を阻害する IGFBP4 を PAPP A が切断することにより、MPM に対する IGF-1 の遊走作用を増強させることが明らかとなった。また、small interfering RNA によって PAPP A をノックダウンすると MPM 細胞の遊走が抑制された。以上のことから、PAPP A の発現が IGF-1 axis を介して MPM 細胞の遊走能を亢進させる可能性が示唆された。

次に申請者らは臨床を反映したヒト MPM 細胞同所移植モデルを用いて、PAPP A の腫瘍進展に及ぼす影響を検討した。MPM 細胞株を胸腔内接種した免疫不全マウスでは 3 週目までにびまん性に増殖する胸腔内腫瘍と血性胸水が形成された。PAPP A を short hairpin RNA を用いてノックダウンした MPM 細胞を接種したマウスでは、コントロール株と比較して胸腔内腫瘍と血性胸水の有意な減少を認めた。

以上のことから、PAPP A が MPM の進展に重要な役割を担っていることが示され、その発現制御が新たな治療戦略となり得る可能性が示唆された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第1173号	氏名	黄俊
審査委員	主査 高山 哲治 副査 井本 逸勢 副査 片桐 豊雅		

題目 Identification of pregnancy-associated plasma protein A as a migration-promoting gene in malignant pleural mesothelioma cells: a potential therapeutic target.

(Pregnancy-associated plasma protein A を悪性胸膜中皮腫細胞の遊走能を促進する遺伝子として同定:治療標的の可能性)

著者 Jun Huang, Sho Tabata, Soji Kakiuchi, Trung The Van, Hisatsugu Goto, Masaki Hanibuchi, Yasuhiko Nishioka

2013 年発行 Oncotarget に掲載予定

(主任教授 西岡安彦)

要旨 悪性胸膜中皮腫 (malignant pleural mesothelioma: MPM) は胸膜中皮細胞から発生する悪性腫瘍である。手術で根治できる早期例を除き、発症からの平均生存期間は約 1 年と極めて予後不良であり、有効な治療法にも乏しいことから、新規治療法の開発が喫緊の課題となっている。

MPM は診断時には既に周囲組織に浸潤していることが多い。癌細胞の遊走は腫瘍の局所浸潤を規定する重要な因子であり、そのメカニズムの解明は新たな治療戦略を構築できる可能性がある。今回、申請者らは MPM 細胞遊走の分子機構の解明と治療標的分子としての検証を行い、以下の知見を得た。

1) MPM 細胞の遊走能と遺伝子発現プロファイル解析により、細胞遊走と相関する遺伝子群を同定した。同定された遺伝子の中でも、特に pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA) に着目した。

2) *In vitro* で樹立した MPM 細胞の高浸潤株では、細胞遊走能の

亢進とともに、PAPPA 遺伝子の発現も増強していた。

- 3) MPM 細胞は IGF-1 受容体を発現するとともに、IGF-1 に結合してその活性を抑制する IGF 結合蛋白 (IGFBP) を発現し、中でも IGFBP3 と IGFBP4 を高発現していた。
- 4) PAPPA は IGFBP4 を切断することにより IGF-1 の作用を増強し、MPM 細胞の遊走を促進した。
- 5) Small interfering RNA を用いて PAPPA 発現をノックダウンすると、*in vitro* における MPM 細胞の遊走が抑制された。
- 6) Short hairpin RNA を用いて PAPPA 発現を恒常的にノックダウンしたヒト MPM 細胞株は、SCID マウスにおける同所移植モデルにおいてコントロール株と比較して胸腔内腫瘍と血性胸水の有意な減少を示した。

以上の結果から、PAPPA が MPM の進展に重要な役割を担っていることが示され、その発現制御が新たな治療戦略となり得る可能性が示唆された。本研究は MPM に対する新規治療法開発に資するところ大であり、学位授与に値すると判定した。