慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	ADAM 12 Is Selectively Overexpressed in Human Glioblastomas and Is Associated with Glioblastoma Cell Proliferation and Shedding of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor.
Sub Title	ADAMI2はヒト神経膠芽腫で選択的に過剰発現し、神経膠芽腫の細胞増殖とヘパリン結合性上皮増殖因子の切断に関与している
Author	児玉, 隆秀(Kodama, Takahide)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.4-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0004

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

ADAM12 Is Selectively Overexpressed in Human Glioblastomas and Is Associated with Glioblastoma Cell Proliferation and Shedding of Heparin-Binding Epidermal Growth Factor.

（ADAM12はヒト神経膠芽腫で選択的に過剰発現し、
神経膠芽腫の細胞増殖とヘパリン結合性上皮増殖因子の切断に関与している）

児　玉　　隆　秀

内容の要旨

ADAM（a disintegrin and metalloproteinase）は細胞融合、細胞ー細胞外マトリックス接着、細胞膜蛋白の切断、種々の蛋白質分解などに関する多機能分子である。我々はヒト神経膠腫、他の頭蓋内腫瘍および非腫瘍部の脳組織を検体として、メタロプロテアーゼ活性を有すると予想される13種類のADAM分子についてreverse transcriptase-polymerase chain reaction（RT-PCR）によりmRNAの発現をスクリーニングした。その結果、膜型ADAM12（ADAM12m）がヒト神経膠芽腫で高頻度に発現していることが判明した。定量PCRにより発現量を測定したところ、ADAM12mはヒト神経膠芽腫（n=16）において非腫瘍部脳組織（n=6）、低悪性度神経膠腫（n=7）、退形成神経膠腫（n=9）、頭蓋内神経鞘腫（n=5）と比較し少なくとも5.7倍以上有意に高発現していた。*In situ* hybridizationでは神経膠芽腫細胞そのものがADAM12mを発現しており、免疫組織染色によりADAM12mは神経膠芽腫細胞の細胞膜を主体として分布していた。また、イムノブロット法によりADAM12mは神経膠芽腫組織において～90kDaの活性型として存在しており、糖鎖による修飾を受けていた。ADAM12mの発現量と、MIB1陽性細胞指数は正の相関を示し（$r=0.791$, $p<0.0001$；$n=32$）、ADAM12mが神経膠腫の増殖に関わる可能性が示唆された。そこでADAM12mの基質であるヘパリン結合性上皮増殖因子（HB-EGF）が、組織検体でどのような形で存在するかをイムノブロット法を用いて解析した。その結果、ADAM12mの発現が強く認められた神経膠芽腫の組織検体ではHB-EGFは切断された可溶型として存在しており、可溶型HB-EGF量はADAM12mの発現レベルと相関していた。さらに、神経膠芽腫組織や神経膠芽腫培養細胞株（U251）をADAMインヒビター（KB-R7785）で処理すると、HB-EGFは膜型から可溶型への変換が抑制された。

以上の結果は、13種類のADAM分子のうちADAM12mがヒト神経膠芽腫細胞で選択的に過剰発現していることを示しており、ADAM12mはHB-EGFの膜型から可溶型への切断を介して神経膠芽腫の増殖に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

論文審査の要旨

本研究では、ヒト神経膠腫、他の頭蓋内腫瘍および非腫瘍部の脳組織を材料として、13種類のメタロプロテアーゼ型ADAMファミリー分子の発現を検討し、膜型ADAM12（ADAM12m）がヒト神経膠芽腫の腫瘍細胞によって特異的に高発現していることを証明した。また、ADAM12mの遺伝子発現量と神経膠腫組織のMIB1陽性細胞指数は正の相関を示すことから、ADAM12mが本腫瘍の増殖に関わる可能性が示唆された。ADAM12mの基質であるヘパリン結合性上皮増殖因子（HB-EGF）は、神経膠芽腫でのADAM12m発現量と相関して可溶型HB-EGFとして存在しており、ADAMインヒビター処理によりHB-EGFの膜型から可溶型へのsheddingが抑制された。以上の結果は、ADAM12mがヒト神経膠芽腫細胞で選択的に過剰発現していることを示しており、神経膠芽腫の増殖因子として知られているHB-EGFのsheddingを介して本腫瘍細胞の増殖に関与している可能性が示唆された。

審査では、HB-EGFを基質とし得るADAM9の発現と神経膠腫との関係について質問されたが、ADAM9は非腫瘍部脳組織でも発現することから腫瘍特異的な発現ではないと回答された。一方、ADAM19の発現パターンがADAM12mと似ていることから、神経膠腫との関係について質問された。これについては、論文には示されていないが、定量PCRにより神経膠芽腫と非腫瘍部脳組織との間に発現量の差がなかった事が報告された。次に、神経膠腫以外の悪性腫瘍におけるADAMの発現や機能について質疑があり、ADAM12がヒト乳癌、ADAM9, 12, 15がヒト胃癌で非腫瘍部組織より高発現するとの報告はあるが、機能についての解析は未だないと回答された。一方、我々の研究室のデータでは、ADAM28が肺癌に特異的に高発現しており、増殖にかかわっている可能性が解明されつつあると説明された。神経膠芽腫においてはADAM12m発現の低い検体が存在しており、その意義について説明を求められた。これについては、神経膠芽腫はde novoで発生する場合と低悪性度の腫瘍からprogressionする症例があり、EGF受容体の異常やp53の異常などgenetic backgroundの違いを反映している可能性があるが、今回はその検討をしていないと回答された。この回答に対しては、免疫学的手法などで解明でき、それにより神経膠芽腫におけるADAM分子のより詳細な意義を見出せると助言された。ADAMインヒビターによりHB-EGFのsheddingは抑制されるが、腫瘍細胞の増殖が変化するか否かが問われた。これについては、神経膠芽腫細胞での増殖実験を行っておらず確認できていないが、教室の乳癌細胞での実験においては増殖抑制されると回答された。最後に、本研究成果をどのように利用するかとの質問があった。これに対しては、臨床的には腫瘍に対するインヒビター治療の可能性について述べたが、インヒビターのADAM12mへの特異性の問題や多機能分子であるADAMの詳細な機能解析なくして臨床応用は困難であるとの現状が説明された。

以上のように、本研究はADAM12mの詳細な機能について更なる検討の必要性があるとの指摘を受けたが、神経膠芽腫の増殖機構の一端を解明し、今後臨床的応用に発展し得る可能性をもつ興味深い研究と評価された。

論文審査担当者　主査　病理学　岡田　保典
　　病理学　坂元　亨宇　　先端医科学　河上　　裕
　　外科学　河瀬　　斌
学力確認担当者：
　審査委員長：坂元　亨宇

試問日：平成17年 5月24日