

Title	Polisialic acid facilitates tumor invasion by glioma cells
Sub Title	グリオーマ細胞の浸潤におけるポリシアル酸の促進的役割について
Author	鈴木, 雅美
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.2 (2007. 6) ,p.35-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070602-0035

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.

Polisialic acid facilitates tumor invasion by glioma cells

(グリオーマ細胞の浸潤におけるポリシアル酸の促進的役割について)

鈴木 雅美

内容の要旨

糖鎖抗原は細胞認識分子として機能することが知られており、わずかな糖鎖構造の変化が腫瘍の接着、転移、浸潤能に多大な影響を及ぼす。特に細胞接着に重要な役割を果たす糖鎖構造としてシアル酸を末端に有する構造が注目されている。ポリシアル酸 (PSA) は、神経細胞接着分子 (NCAM) の接着能を制御することにより、神経細胞の突起伸長を促していると考えられている。PSAが結合したNCAMは、神経上皮細胞が神経細胞に分化し突起を伸ばし始める胎生期の脳に多く認められるが、成人においても神経細胞が増殖、発生している嗅球、梨状皮質、海馬などには認められることがわかっており、NCAMにPSAを発現することが、神経細胞の突起の動きを促し、さらにその分化を促していると考えられる。またPSAは、悪性腫瘍では小細胞性肺癌、多発性骨髄腫等の腫瘍細胞の増殖に関与することが報告されているが、最も多く認められる脳腫瘍であるgliomaではPSAの発現が腫瘍にどのような影響を及ぼすかは明らかにされていない。

そこでまずgliomaの手術検体にPSA修飾されたNCAMに対する抗体を用いて免疫組織化学を施行し、PSAの染色強度を検討した。各種gliomaの中でも臨床的に悪性度が高いastrocytomaでPSAが最も多く認められ、さらに、術後再発した症例にPSAが多く発現していることも明らかにした。次に、2種類のポリシアル酸転移酵素 (ST8Sia II, ST8Sia IV) の発現ベクターをglioma細胞株のC6細胞にトランスフェクションし、フローサイトメトリーにて分類し、コントロール細胞であるC6-mock細胞およびPSAを強制発現させたC6-ST8Sia IIとC6-ST8Sia IV細胞を確立した。これらの細胞の腫瘍増殖速度について、*in vitro*で差が認められないことを確認し、PSAの*in vivo*での作用を検討する目的で、C57B6マウスにstereotactic injectionを用い、各種細胞を脳内の被殻に同所性移植し、数週間後に形成された腫瘍の浸潤形態を比較検討した。その結果C6-mock細胞と比し、C6-ST8Sia II、C6-ST8Sia IV細胞ではともに対側脳への浸潤の基盤と考えられる脳梁への強い浸潤を認めた。一方、NCAMノックアウトマウスに同様の同所性移植を行ったところ、PSAの発現の有無にかかわらずglioma細胞は脳梁に浸潤していることがわかった。

以上の結果より、PSAはglioma細胞の浸潤能を促し、NCAM分子間の結合にはPSAを介した腫瘍の浸潤抑制効果が働くことが示唆された。今後はPSA発現を示す他臓器の腫瘍におけるPSAの役割等生体内でのPSAの役割を糖鎖生物学的手法を用いて検討し、細胞接着に対するPSAを含めたシアル酸修飾による生物学的役割を解明することが必要と考えられる。

論文審査の要旨

生物学的に大きな役割を持つ糖鎖の一つとして、neural cell adhesion molecule (NCAM) の糖鎖修飾をするポリシアル酸 (PSA) が考えられる。PSAは小細胞性肺癌等で腫瘍細胞の増殖に関与していることが報告されているが、グリオーマにおいてPSAの影響は明らかにされていない。本研究では、ヒト手術検体における免疫組織化学等や*in vivo*脳内浸潤モデルを用い、gliomaにおけるPSAの影響を検討した。PSAはdiffuse astrocytoma等腫瘍の浸潤によって予後不良と考えられる症例に多く発現していた。PSAを発現したST8SialII, ST8SialIV細胞では脳梁への浸潤を認めたが、コントロール細胞では認められなかった。一方、NCAMノックアウトマウスでは、PSAの発現の有無に関わらず脳梁への浸潤が認められた。

審査では、まず各細胞間で増殖速度に差がなくても形態等に違いがあるのではないかと質問がなされた。培養細胞では特に差は認められなかったが、脳梁に浸潤しているST8SialII, ST8SialIV細胞では、腫瘍がより突起を伸ばした形態になっていたと回答がなされた。次にポリシアル酸の長さにより、機能は変わるのかという質問がなされた。高等動物ほどより多くのシアル酸を発現し、陰性荷電がより強く、またPSAがらせん状の構造となっかさばることにより、その動きが強くなっていると回答された。続いて、ST8SialII, ST8SialIVの役割分担はあるのかという質問に対し、ST8SialIIは胎生期の脳や成熟マウスの精巣に発現し、成人では発現が減少する。一方、ST8SialIVは、心臓や肺に発現が認められ、成人になっても発現に変化がない。以上より、時間的、空間的にそれぞれの酵素が機能しており、ST8SialII, ST8SialIVはそれぞれ独立してPSAを作るが、協同しても働いていると回答された。また、ST8SialII, ST8SialIV細胞のクローン間での差が認められるのではないかとという質問に対し、数種のクローンで実験を試み同様の結果が得られたことを報告した。最後に、ヒト手術検体における検討で予後不良であるglioblastomaではPSAの発現は低く、予後との関連がないのではないかと質問がなされた。diffuse astrocytomaに多く認められ腫瘍の浸潤様式に関連する可能性が示唆されるのではないかと回答された。また、WHO分類のdiffuse astrocytomaの中には浸潤様式がdiffuse typeとbulky typeのものが含まれており、それらを分けて検討するとより明らかになるのではないかと指摘があった。

以上のように、本研究では更に検討されるべき課題を残しているが、初めてPSAがグリオーマの浸潤に関与していることを明らかにした点で有意義な研究と評価された。

論文審査担当者 主査 産婦人科学 吉村 泰典
外科学 河瀬 斌 産婦人科学 青木 大輔
病理学 坂元 亨宇
学力確認担当者：池田 康夫
審査委員長：河瀬 斌

試問日：平成19年 1月29日