

主 論 文 要 旨

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	山 口 さ や か
主 論 文 題 名				
Synergistic antiproliferative effect of imatinib and adriamycin in platelet-derived growth factor receptor-expressing osteosarcoma cells (血小板由来成長因子受容体を発現する骨肉腫細胞に対し、イマチニブとアドリアマイシンの併用は、相乗的な増殖抑制効果を呈する)				
(内容の要旨)				
<p>骨肉腫は骨原発の悪性腫瘍である。肺転移に対する化学療法の奏功性が予後を左右し、治療抵抗性症例に対する新たな薬物治療の選択肢が望まれる。</p> <p>骨肉腫細胞AXTは、<i>Ink4a/Arf</i>ノックアウトマウスの骨髄間質細胞にc-Mycを過剰発現させた細胞に由来し、同種移植により、類骨産生、血行性肺転移など、ヒト骨肉腫の病態を模す腫瘍を形成する。マウスAXT皮下腫瘍組織破碎液のサイトカインスクリーニングから、血清中より高濃度で腫瘍内に存在する液性因子として、血小板由来成長因子 (platelet-derived growth factor : PDGF) -BBが同定された。さらに皮下腫瘍での分子の発現を解析すると、腫瘍細胞自身はPDGF受容体 (PDGF receptor : PDGFR) βを発現し、PDGF-BBは非腫瘍細胞由来であった。</p> <p>PDGFは腫瘍を促進する増殖因子である。骨肉腫では一般的にPDGFRの発現が高く、過去には骨肉腫促進的な因子と考えられてきたが、臨床試験ではPDGFR阻害薬イマチニブ (imatinib : Imt) の骨肉腫に対する有効性が明確にされていない。そこで、AXTを用いて骨肉腫に対するPDGFシグナルの役割を解析し、PDGFR標的療法の是非を再検討することを研究の目的とした。</p> <p>血清非添加培養では、PDGF-BBはAXTの生存を支持したが、血清存在下の増殖に対する効果はなかった。また血清非添加培養で、PDGF-BBはPDGFRβを介しmitogen-activated protein kinase経路、phosphatidylinositol-3 kinase経路を活性化したが、血清添加培養では血清由来のシグナル活性化が優勢で、リガンドによる増強効果は殆ど検出されなかった。同様に、血清非存在下でのPDGF-BBによるAXT生存維持効果はImtで阻害されたが、血清によるシグナルの活性化には無効だった。</p> <p>血清非存在下でのみPDGFシグナルの効果が観察されたため、血清飢餓で生じる細胞内イベントに着目した。血清飢餓は細胞内酸化ストレスを上昇させる。そこで、同様のストレス誘導効果を持つ抗癌剤アドリアマイシンとImtの併用効果を検討したところ、血清添加培養でAXTの増殖を相乗的に抑制した。</p> <p>AXT皮下腫瘍マウスでも、Imt単剤では抗腫瘍効果がみられなかった。アドリアマイシンは単剤で皮下腫瘍、肺転移を縮小したが、Imtを併用することで、効果の増強を得た。</p> <p>以上から、骨肉腫細胞がPDGFシグナルに生存を依存するのは、血清飢餓時などのストレス環境下に限られ、PDGFシグナルを標的としたImt単剤投与の効果は限局的であると考えられた。しかし、抗癌剤の併用など、Imtの抗腫瘍効果を得やすい状況を作ることによって、同剤が新たな骨肉腫治療の選択肢となり得る可能性が示唆された。</p>				