

論文審査の要旨

報告番号	総研第	327号	学位申請者	永田 政仁
審査委員	主査	古川 龍彦 (学位	博士 (医学)・歯学・学術)
	副査	谷本 昭英	副査	中川 昌之
	副査	岸田 昭世	副査	金藏 拓郎

GLI2 is a novel therapeutic target for metastasis of osteosarcoma

GLI2 を標的とした骨肉腫転移に対する新規治療

ヘッジホッグシグナルは胎生期の形態形成に関係する重要な因子であることが知られている。近年このシグナルの異常な活性化が多くの悪性腫瘍に関与していることが報告されている。しかしヒトの骨肉腫におけるヘッジホッグシグナルの研究報告は少なく、その機能や役割については未だ解明されていない。これまでの研究では SMO、GLI2 を制御することで骨肉腫の増殖を抑制できることを報告してきた。本研究では GLI2 の骨肉腫の転移、浸潤能に関する機能解析、及び GLI2 をターゲットにした新規の骨肉腫転移治療法について検討した。その結果、以下の知見が明らかにされた。

- ① 免疫染色で骨肉腫の組織と正常骨組織とで GLI2 の発現を比較すると、骨肉腫の組織では GLI2 の発現が亢進しており、また肺転移のある患者の腫瘍では、肺転移のない患者の腫瘍と比較して GLI2 の発現が高い傾向にあった。
- ② 骨肉腫細胞株の GLI2 を RNAi でノックダウンし migration assay と invasion assay を行うと、骨肉腫細胞株の移動能と浸潤能は低下した。
- ③ 骨肉腫の起源細胞のひとつであると考えられている間葉系幹細胞に恒常活性型 GLI2 を強制発現し migration assay と invasion assay を行うと、移動能・浸潤能が亢進した。
- ④ GLI 転写阻害作用がある三酸化ヒ素 Arsenic trioxide (ATO) で骨肉腫細胞を処理し invasion assay を行うと、浸潤能が低下した。
- ⑤ GLI2 をノックダウンした骨肉腫細胞株をヌードマウスの膝に移植して肺転移巣の数を評価すると、肺転移巣の数が減少した。
- ⑥ 骨肉腫細胞株に GLI の機能を阻害する ATO, GANT61 と SMO の機能を阻害する vismodegib を単剤あるいは併用投与し migration assay を行うと、ATO と GANT61 もしくは vismodegib 低濃度併用で骨肉腫細胞株の移動能が低下した。
- ⑦ 骨肉腫をヌードマウスの膝に移植し、ATO と vismodegib を単剤、併用投与し肺転移の評価を行うと、ATO と vismodegib を併用すると肺転移の面積が減少した。

骨肉腫の治療成績は5年生存率は従来 10-20%であったが neoadjuvant chemotherapy の確立により 60-80% に改善している。しかし初診時肺転移例の5年生存率は 20-40% であり依然として予後不良である。そのため早急に新規治療の開拓が必要と考えられる。本研究結果より骨肉腫肺転移に対する治療として、すでに臨床使用されている薬剤が有望であると考えられた。これは創薬の観点からも時間と費用の削減となり有用と思われる。

本研究では骨肉腫の浸潤・転移能に関する GLI2 の機能解析を行った。その結果 GLI2 は骨肉腫の浸潤・転移能に関与していることが示された。これにより GLI2 は骨肉腫の転移に対する新規治療標的分子となりうることを示唆されるとともに、すでに臨床使用されている薬剤を使用すれば骨肉腫の肺転移も抑制できると考えられた。これは骨肉腫転移の新規治療開拓の可能性を示した点で非常に興味深い。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。