

平成 26 年度 金沢大学がん進展制御研究所 共同研究報告書

|           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                          |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 研究区分      | 一般共同研究                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                          |
| 研究課題      | 骨肉腫の GSK3 $\beta$ を標的とする新規治療法の開発と分子メカニズム                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                          |
| 研究代表者     | 所属・職名・氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 金沢大学医学保健学総合研究科・特任教授・山本憲男 |
| 研究分担者     | 所属・職名・氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 金沢大学医学系研究科機能再建学・教授・土屋弘行  |
|           | 所属・職名・氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | 金沢大学附属病院・医員・下崎真吾         |
| 受入担当教員    | 職名・氏名                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 教授・源利成                   |
| 【研究目的】    | <p>本研究は、骨肉腫に対する新しい分子標的治療の開発を目的とする。</p> <p>骨肉腫の標準的治療は化学療法と手術であるが、化学療法抵抗性の症例や強い副作用のために治療を継続できない症例も認められる。他のがん種では、分子標的治療の研究がすすみ臨床でも効果を認めているが、骨肉腫は希少疾患であるために製薬企業を始めとする治療薬開発の研究が進んでいないのが現状である。このような背景から我々は、これまで骨肉腫では開発のすすんでいない分子標的治療に着目し、臨床応用へ向けて研究を行っている。本研究の目的は、GSK3<math>\beta</math> を標的とする新規骨肉腫治療法開発のための基礎的研究を行い、早期臨床応用へむけて研究開発を行うことである。</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                          |
| 【研究内容・成果】 | <p>① <i>In vitro</i></p> <p>まず、Western blot による骨肉腫細胞株における活性型 GSK3<math>\beta</math>(pGSK3<math>\beta</math><sup>Y216</sup>)の発現を調査 (Fig. 1)。ついで、GSK3<math>\beta</math> 阻害薬 (AR-A014418, SB-216763)、GSK3<math>\beta</math> に対する siRNA 導入による細胞増殖抑制効果とアポトーシス誘導を検討 (Fig. 2)。さらに、阻害薬作用経路が Wnt/<math>\beta</math>-catenin 経路と関係していることを TOP/FOP Flash luciferase assay や免疫染色を用いて調査した。</p> <p>② <i>In vivo</i></p> <p>①を受けて、骨肉腫細胞移植マウスに対する GSK3<math>\beta</math> 阻害薬投与による抗腫瘍効果を調査 (Fig. 3)。※①②から骨肉腫に対する GSK3<math>\beta</math> 阻害薬による治療効果とその作用経路を確認した。</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div data-bbox="395 958 667 1216"> <p>(Fig. 1)</p> </div> <div data-bbox="683 958 1066 1552"> <p>(Fig. 2)</p> </div> <div data-bbox="1082 958 1497 1552"> <p>(Fig. 3)</p> </div> </div> <p>(Fig.1)Western blot による、GSK3<math>\beta</math> 測定。骨肉腫細胞では骨芽細胞と比較して活性型 GSK3<math>\beta</math> が高かった。</p> <p>(Fig.2) 阻害薬投与後 WST-8 Assay。骨肉腫細胞増殖抑制効果を認めた。</p> <p>(Fig.3)骨肉腫細胞移植マウスに対する GSK3<math>\beta</math> 阻害薬の効果、腫瘍体積、重量ともに減少した。</p> |                          |
| 【成果等】     | <p>【主な論文発表】</p> <p>なし</p> <p>【学会発表】</p> <p>第 41 回日本生体電気・物理刺激研究会 (横浜)</p> <p>American Society of Clinical Oncology 50<sup>th</sup> Annual Meeting (シカゴ, 米国)</p> <p>第 47 回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会 (大阪)</p> <p>第 123 回中部日本整形外科災害外科学会・学術集会 (名古屋)</p> <p>第 29 回日本整形外科学会基礎学術集会 (鹿児島)</p> <p>【その他特筆事項】</p> <p>この研究に対する論文は現在 Cancer Science 誌に投稿中である。</p> <p>Shimozaki S, Minamoto T, et al. Therapeutic effect of glycogen synthase kinase 3<math>\beta</math> inhibition against osteosarcoma via <math>\beta</math>-catenin activation. Cancer Sci, in submission.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                          |