

角田 圭司論文内容の要旨

主論文

Expression of the Constitutively Activated RelA / NF- κ B in Human Astrocytic Tumors and the In Vitro Implication in the Regulation of Urokinase-Type Plasminogen Activator, Migration and Invasion

ヒト星細胞系腫瘍における活性型 RelA/NF- κ B の発現および
uPA を介した遊走・浸潤の調節との関連

角田圭司、キタンゲ,ガスベル、案田岳夫、シャバニ、ハミシ ,キマロ、
上之郷眞木雄、柴田尚武、永田泉

Brain Tumor Pathology、22 (2) :79-87、2005

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻
(指導教授：永田泉)

緒言

星細胞系腫瘍の中でも悪性グリオーマは強い浸潤性を示しながら増殖し、種々の化学療法や放射線に対し強い抵抗性を示す。このことが現在でも悪性グリオーマに対する治療を困難とし、予後不良となっている要因である。したがってグリオーマ増殖・浸潤の機序を解明し、その増殖・浸潤を抑制することができれば、新しい治療法の確立につながると考えられる。浸潤に関与する因子として MMP や uPA が報告されているが、それらの発現を調節している因子の一つに転写因子 NF- κ B が注目されている。これまでグリオーマにおける NF- κ B と uPA との関係の報告はなく、本研究では、グリオーマの浸潤のメカニズムに関して、NF- κ B がどのように関与しているかを検討することを目的とした。

対象と方法

長崎大学脳神経外科にて手術摘出された 49 症例の星細胞系腫瘍組織標本に対し、免疫染色法にて、NF- κ B の発現を検討した。

ヒト神経膠芽腫細胞 (T98G) を対象とし、NF- κ B の発現を蛋白レベル (Western blot 法)、mRNA レベル (Northern blot 法) で検討した。さらに NF- κ B の発現をアンチセンスオリゴヌクレオチド、および Curcumin を用い抑制し、このときの uPA 活性化および遊走・浸潤能について検討した。

結果

- (1) 組織標本における活性化された NF- κ B の発現は核内に認められ、その発現の程度は、悪性度と相関していた。すなわち diffuse astrocytomas (WHO grade II) 25%、anaplastic astrocytomas (WHO grade III) 55.6%、glioblastomas (WHO grade IV) 93.8%であった。
- (2) アンチセンスオリゴヌクレオチドにて T98G 細胞における NF- κ B の発現は、蛋白レベル、mRNA レベルで抑制されることが確認され、この際 uPA の活性化も抑制されることが示された。
- (3) Curcumin にても同様に T98G 細胞における NF- κ B 蛋白の活性化が抑制され、この際 uPA の活性化も抑制されることが示された。
- (4) アンチセンスオリゴヌクレオチドおよび Curcumin にて、T98G 細胞における遊走・浸潤能が抑制されることが示された。

考察

本研究にて、星細胞系腫瘍における活性化された NF- κ B の発現は、悪性度と相関して高くなることを明らかにした。過去の報告と合せ、uPA の発現を NF- κ B が調節している可能性が示唆された。そこで、*in vitro* の実験を計画したわけであるが、T98G 細胞における NF- κ B の発現を抑制することにより、uPA の活性化が抑制され、さらに遊走・浸潤能も抑制されることを明らかにした。

以上より星細胞系腫瘍における脳浸潤のメカニズムに NF- κ B による uPA の活性化が示唆され、それは悪性度に相関していることがわかった。今後 *in vivo* において、NF- κ B の活性化を抑制することが、浸潤を抑制し、治療効果に影響を及ぼすか否かが検討課題である。