

金沢大学がん研究所共同研究成果報告書

平成22年4月7日提出

対象研究テーマ：MT1-MMPの機能解析と分子標的治療法の開発

研究期間：2009年8月17日～2010年3月31日

研究題目：悪性脳腫瘍幹細胞におけるMT1-MMPの機能解析

研究代表者：金沢大学医薬保健研究域医学系 助教 中田光俊

研究成果の概要：

がん幹細胞のマーカーとされるCD133陽性グリオブラストーマ細胞を分離し、MT1-MMPおよび関連遺伝子の発現レベルを検討した結果、陽性細胞ではMT1-MMPおよびインテグリン $\alpha 3$ の発現レベルが陰性細胞に比して著しく高く、これらは共に基底膜分解、ERK1/2の活性化を通して、遊走能・浸潤能を亢進していることが示唆された。

研究分野：がん医科学

キーワード：MT1-MMP、CD133、グリオブラストーマ

1. 研究開始当初の背景

MT1-MMPは細胞膜上の細胞接着斑などに局在し、細胞接着分子などと協調し細胞機能制御に密接に関与するなど、そのダイナミックな機能は複雑多岐にわたっている。悪性脳腫瘍であるグリオブラストーマにおいてもMT1-MMPが高レベルで発現し、発現レベルが悪性度と相関する。MT1-MMPを標的としたグリオブラストーマ制御法の開発が期待されていた。

2. 研究の目的

グリオブラストーマにおいてはCD133ががん幹細胞マーカーの一つとされている。CD133陽性グリオブラストーマ細胞におけるMT1-MMPおよび関連因子の発現レベルの検討とその機能を解析する。

3. 研究の方法

グリオブラストーマ細胞株およびヒト臨床サンプルからがん研究所のAutoMaxProを用いてCD133陽性細胞を分離しMT1-MMPおよび関連遺伝子の発現と腫瘍原性・転移性に果たす役割を検討する。

4. 研究成果

グリオブラストーマ細胞株およびヒト臨床サンプルから分離したCD133陽性細胞は陰性細胞に比してMT1-MMPレベルが極めて高かった。同時に陽性細胞ではインテグリン $\alpha 3$ の発現レベルが著しく高く、インテグリン $\alpha 3$ を介したERK1/2の活性化はがん細胞の遊走能・浸潤能と密接に関与していることが示唆

された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

1. Yoshida Y, Nakada M, Sugimoto N, Harada T, Hayashi Y, Kita D, Uchiyama N, Hayashi Y, Yachie Y, Takuwa Y, Hamada JI.
Sphingosine-1-phosphate receptor type 1 regulates glioma cell proliferation and correlates with survival of patients with glioblastoma. *Int J Cancer* in press
2. Yoshida Y, Nakada M, Harada T, Tanaka S, Furuta T, Hayashi Y, Kita D, Uchiyama N, Hayashi Y, Hamada JI.
The expression level of sphingosine-1-phosphate receptor type 1 is related to MIB-1 labeling index and predicts survival of glioblastoma patients. *J Neurooncol* in press

3. Miyashita K, Nakada M, Shakoori A, Ishigaki Y, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K, Minamoto T.

An emerging strategy for cancer treatment targeting aberrant glycogen synthase kinase 3 β . *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry* 9: 1114-1122, 2009

[学会発表] (計 2 件)

1. Nakada M, Nambu E, Yoshida Y, Furuyama N, Kita D, Hayashi Y, Hayashi Y, Uchiyama N, Hamada JI.

Integrin α 3 prevents neurosphere formation and proliferation of glioma stem cells 2009 Joint Meeting of the Society for Neuro-Oncology and the AAAS/CNS Section on Tumors, October 22-24, 2009, Mew Orleans, Louisiana

2. 中田光俊、喜多大輔、林康彦、内山尚之、林裕、濱田潤一郎

Ephrin-A2 regulates glioma cell invasion through EphA signaling and predicts patient survival

第 68 回日本癌学会学術総会, 平成 21 年 10 月 1 日-3 日, 横浜

[図書] (計 1 件)

1. Nakada M, Kita D, Hayashi Y, Hamada JI, Kawakami K, Minamoto T.

RNAi in malignant brain tumors: relevance to molecular and translational research.

RNA Technologies and Their Applications, Springer-Verlag Heidelberg 2010

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

なし

○取得状況 (計 0 件)

なし

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金沢大学医薬保健研究域医学系 中田光俊
助教

(2) 研究分担者

なし

(3) 本研究所担当者

細胞機能統御 佐藤 博 教授