

Glycogen synthase kinase 3 β as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma.

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2022-01-21 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/00064728

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医薬保博甲第 373 号 氏名 阿部 健作

学位請求論文

題 名 Glycogen synthase kinase 3 β as a potential therapeutic target in synovial sarcoma and fibrosarcoma.
(滑膜肉腫および線維肉腫に対する GSK3 β をターゲットとした分子標的治療)
掲載雑誌名 Cancer Science 第 111 巻第 2 号 429 頁～440 頁
2020 年 2 月掲載

近年、多くのがん種で分子標的治療が導入されている。本邦では軟部肉腫に対してパゾパニブの使用が承認されたが、既存の抗癌剤を上回る効果は得られていない。Glycogen synthase kinase 3 β (GSK3 β)はグリコーゲン合成酵素をリン酸化して不活性化させる酵素である。本研究では、軟部肉腫の主要病型である滑膜肉腫と線維肉腫に対する GSK3 β 阻害剤の治療効果と作用機序を検討した。

細胞株は、腫瘍細胞としてヒト滑膜肉腫細胞 (SYO-1, HS-SY-II, SW982), ヒト線維肉腫細胞 (HT1080)を、正常細胞(対照)としてヒト線維芽細胞 (NHDF)を使用し、GSK3 β 阻害剤は、GSK3 β に特異的に作用する AR-A014418, SB-216763 を使用した。

各細胞における GSK3 β の発現と活性型第 216 チロシンリン酸化 (p-GSK3 β ^{Y216}), 不活性型第 9 セリンリン酸化 (p-GSK3 β ^{S9})を評価した。GSK3 β 阻害(阻害剤および siRNA 導入による GSK3 β ノックダウン)による効果として、生存能、増殖能アポトーシスを評価した。細胞増殖に関わる経路として細胞周期と細胞浸潤に着目し、それぞれの関連分子を合わせて評価した。動物実験では、SYO-1 と HT1080 をヌードマウス背部皮下に移植し、xenograft モデルを作成して行った。

腫瘍細胞において pGSK-3 β ^{Y216} が亢進した。阻害剤投与および GSK3 β ノックダウンにより、腫瘍細胞の生存・増殖は抑制され、アポトーシスは亢進した。腫瘍細胞では阻害剤投与により G1 期停止を認め、cyclin D1 と CDK4/6 の発現が抑制された。また腫瘍細胞では阻害剤投与により細胞浸潤は抑制され、活性型 MMP-2 の発現が抑制された。動物実験では、SYO-1, HT1080 ともに治療群において腫瘍体積・重量が有意に抑制され、組織では、治療群で pGSK-3 β ^{Y216} の発現抑制, Ki-67 発現抑制, TUNEL 陽性細胞の増加を認めた。

本研究では、滑膜肉腫と線維肉腫において、CDK-cyclin 複合体を介した細胞周期の進行による生存・増殖と、MMP-2 を介した浸潤が、GSK3 β に依存することが示唆された。

本研究は滑膜肉腫および線維肉腫に対する GSK3 β 阻害効果の有効性を初めて報告したものであり、本学の学位授与に値するものと評価された。