

論文要約

論文題目

**T-LAK cell originating protein kinase (TOPK) の発現は
悪性神経膠腫の予後と相関し、新たな治療目標となりうる**

氏名 林 智秀

[目的] 悪性神経膠種は、化学療法や放射線治療が大きく進歩した現在においてもきわめて予後不良な疾患であり、治療に直結する新たな分子マーカーの出現が期待されている。一方、T-LAK cell originating protein kinase (TOPK)は、肺癌や大腸癌などの腫瘍細胞において核分裂に伴って上昇するセリン・スレオニンキナーゼである。最近の研究では、TOPK の発現量が種々の腫瘍の悪性度や、患者の予後と相関することが知られている。また、TOPK 阻害剤 OTS964 は、肺癌細胞の異種移植モデルにおいて、著名な腫瘍縮小効果をもつことが報告されている。本研究の目的は、神経膠腫での TOPK 遺伝子の発現を検討し、臨床病理的な所見との関連を検討し、併せて TOPK 阻害剤 OTS964 の神経膠腫細胞株の増殖に対する効果を検討することである。

[方法ならびに成績] 神経膠腫細胞株(A172, T98G, U87, U251, TM-1, TM-31)を培養し、蛍光免疫染色、RT-PCR、およびウエスタンブロッティング法で、TOPK の mRNA、蛋白の発現量を検討し、肺癌細胞株 A549 と比較した。免疫染色では、神経膠腫細胞株の 20-30%が TOPK 陽性であった。また、TOPK の mRNA および蛋白は、陽性コントロールの A549 とほぼ同等に発現していた。また、OTS964 を培養細胞に投与したところ、50%阻害濃度 (IC₅₀) は A549 細胞株とほぼ同等であった。続いて、神経膠腫患者 57 例の手術標本を多形神経膠芽腫 (glioblastoma multiforme; GBM) 群および非 GBM 群に分けて、免疫組織染色で Ki-67 と TOPK それぞれの発現を評価した。GBM 群は非 GBM 群に対し、有意に Ki-67 陽性細胞と TOPK 陽性細胞が増加していた。また GBM 群では、蛍光 2 重免疫染色で TOPK 陽性細胞の約 70%が Ki-67 陽性であった。最後に、統計学的手法を用いて TOPK の発現と GBM 患者の生命予後との関連を検討した。Kaplan-Meier 法では、TOPK 高値群(n=9)は TOPK 低値群(n=23)より、有意に全生存期間 (overall survival; OS) と無増悪生存期間 (progression-free survival; PFS) が短縮していた。Cox 比例ハザードモデルで多変量解析を行ったところ、OS と PFS の双方で、TOPK 高値は独立した予後決定因子であった。

[総括] TOPK は神経膠腫でも高率に発現しており、組織悪性度と関連していることを示した。併せて、TOPK の過剰発現は、膠芽腫患者の生命予後に対し影響することも確認した。また、TOPK 阻害剤 OTS964 により、神経膠腫細胞の増殖を抑制し、TOPK が膠芽腫の有用な治療標的となりうることを示した。