

悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）の新規治療戦略：実臨床での使用に向けて

名古屋大学医学部附属病院

整形外科 医員 生田 国大

名古屋大学医学部附属病院

リハビリテーション科 病院教授 西田 佳弘

化学療法部 病院講師 浦川 浩

整形外科 病院助教 新井 英介

1. 研究の背景・目的

神経線維腫症1型（NF1）を基盤として発症する悪性末梢神経鞘腫瘍（MPNST）は、高悪性で術後再発率が高く、標準的な化学療法や放射線治療に抵抗性で予後不良である¹⁾。本邦におけるNF1患者数は約4万人であり、MPNST生涯発症率は10%とされるため、MPNSTの予後改善に対する患者のニーズは非常に大きい。当院はNF1患者の診療を体系的、包括的に行っている。基礎研究においても、MPNSTの新規治療の探索としてヒアルロン酸合成阻害によるMPNST細胞の増殖抑制を実証、報告してきた^{2, 3)}。本研究では、標準的な化学療法（抗がん薬）とヒアルロン酸合成阻害によりMPNSTに対する抗腫瘍効果が増強されるかどうかについて検証することを目的とした。

2. 研究の対象ならびに方法

ヒトMPNST細胞株（sNF96.2、sNF02.2）とマウスMPNST異種移植モデルを用いて実験を行った。ヒアルロン酸合成阻害剤として、4-メチルウンベリフェロン（MU）を使用した。各細胞株において、抗がん薬+MU併用群、MU単独投与群、抗がん薬単独投与群、対照群（DMSO投与群）にわけて、MTS assay（細胞増殖能）、invasion assay（浸潤能）、migration assay（移動能）、flow cytometry（アポトーシス活性）を評価した。抗がん薬は臨床で用いられているイホスファミド、ドキソルビシン、エリブリン、トラベクテジン、エトポシド、パゾパニブの中から、臨床濃度で最も抗腫瘍効果を示したものを抽出する。抗がん薬とMU

併用の効果について、細胞内から細胞外への薬剤排出作用を有する膜蛋白 BCRP、Pgp 発現の評価を免疫染色やウェスタンブロッティングにて定性的、定量的に行う。In vivo 実験として、sNF96.2 と sNF02.2 細胞株を異種移植したマウスモデルを作製し、抽出された抗がん薬と MU の腹腔内投与により腫瘍成長が抑制されるかを解析、検討する。本研究の動物実験は、すでに動物実験施設の承認を受けている。

3. 研究結果

(1) sNF96.2、sNF02.2の両細胞株において、MU投与によりMPNST細胞の増殖能、浸潤能、移動能は対照群に比べて有意に抑制されていた。アポトーシス活性は、sNF96.2細胞株ではMU投与により有意に増加したが、sNF02.2細胞株では増加を認めたが対照群と比較して有意ではなかった。各抗がん薬のMPNSTに対する抗腫瘍効果を評価するため、それぞれの薬剤について臨床血中濃度を中心とした濃度勾配のもとで同様の実験を行い、増殖抑制、浸潤能／移動能抑制、アポトーシス活性を評価中である。

(2) マウスモデル作製では、sNF96.2、sNF02.2 の両細胞株を 6 週齢マウス背部へそれぞれ皮下注射を行い、注射 2 週間後から両細胞株の腫瘍生着、発育を認めた。腫瘍サイズ測定を週 2 回実施して、腫瘍体積が 100cm³に達した時点で、薬剤 (DMSO、MU) の腹腔内投与を開始した。薬剤の投与期間決定のための preliminary data を蓄積後に (1) の結果で抽出された抗がん薬を MU と併用／単独投与する群を作製し、腫瘍体積、重量、肺転移数について比較検討する予定である。

4. 考察

現在、切除不能例や転移を有する進行期MPNST患者では有効な治療が現状では存在しない。MPNSTに対する新たな治療として、Ras、MEK、EGFR、mTORといった特定の経路に対する標的治療が臨床および基礎両面で研究されているが、いまだヒトにおける臨床試験での有効性は報告されていない¹⁾。細胞微小環境におけるヒアルロン酸阻害により、腫瘍細胞の抗がん剤感受性が増強することが報告されている⁴⁾。本研究はヒアルロン酸を標的とした治療であり、従来の抗がん剤・分子標的治療薬とは効果の発現メカニズムの異なる実現性の高い新規治療法の開発につながると考えられる。昨年度までの本助成金により、動物モ

デル作製およびin vitro実験でのpreliminary dataの蓄積が行えた。MUと併用する有望な抗がん薬抽出に関しては、今年度も継続的に科研費の助成を受けて実施している。

5. 文献

1. Katz D, Lazar A, Lev D: Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST): the clinical implications of cellular signalling pathways, *Expert Rev Mol Med*, 11:e30, 2009
2. Ikuta K, Urakawa H, Kozawa E, Arai E, Zhuo L, Futamura N, Hamada S, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y: Hyaluronan expression as a significant prognostic factor in patients with malignant peripheral nerve sheath tumors, *Clin Exp Metastasis*, 31:715-25, 2014
3. Ikuta K, Ota T, Zhuo L, Urakawa H, Kozawa E, Hamada S, Kimata K, Ishiguro N, Nishida Y: Antitumor effects of 4-methylumbelliferone, a hyaluronan synthesis inhibitor, on malignant peripheral nerve sheath tumor, *Int J Cancer*, 140:469-479, 2017
4. Slomiany MG, Dai L, Bomar PA, Knackstedt TJ, Kranc DA, Tolliver L, Maria BL, Toole BP: Abrogating drug resistance in malignant peripheral nerve sheath tumors by disrupting hyaluronan-CD44 interactions with small hyaluronan oligosaccharides, *Cancer Res*, 69:4992-8, 2009

6. 論文発表

なし