

論文内容の要旨

氏名	近藤 裕美子
Endosialin/CD248 may be a potential therapeutic target to prevent the invasion and metastasis in osteosarcoma (和訳) エンドシアリン/CD248 は骨肉腫の浸潤と転移を抑制する潜在的な治療標的となる可能性がある	

論文内容の要旨

【目的】Endosialin/CD248 は C 型レクチン様膜受容体として分類され、活性化された間葉系細胞の細胞膜に存在し fibronectin (FN) と結合している。CD248 は骨肉腫の幹細胞に高発現しているが、その機能は明らかではない。ヒト化モノクローナル抗体である Morab004/Ontuxizumab は、CD248 の C 型レクチンドメインを標的としている。本研究の目的は、CD248 が骨肉腫の腫瘍進展機構に関与し、治療標的となりえるかを Morab004 を用いて検討した。

【対象と方法】当科で治療した骨肉腫の生検検体 18 例を対象とし、CD248 の発現と転移の関係を免疫組織化学染色にて評価した。対象を転移群 8 例と非転移群 10 例に分け、さらに各標本における CD248 の染色強度と染色占有率から scoring を行い、CD248 高発現群と低発現群の 2 群に分類し統計的解析を行った。Morab004 の薬剤効果は、in vitro で FN 存在下に細胞毒性、アポトーシス、幹細胞および分化マーカーに関してヒト骨肉腫細胞株 SaOS2、U2OS、MG6 を用いて評価した。幹細胞および分化マーカーへのこの薬剤の影響については、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (RT-PCR) とウェスタンブロッティングを用いて検討した。同様に FN 存在下での肉腫細胞の浸潤および遊走に対する Morab004 の効果を調べるために、wound healing assay および migration assay を行った。

【結果】CD248 は転移群で有意に発現が上昇していた。Morab004 は、in vitro では FN 存在下において肉腫細胞に対する細胞増殖抑制効果を示さず、幹細胞および分化マーカーの発現やアポトーシスにも影響を与えなかったが、すべての細胞株で遊走能を有意に抑制した。

【考察】本研究の結果は、CD248 は骨肉腫の転移群で高発現しており、Morab004 は細胞増殖能には影響を与えず、CD248 の FN への結合阻害を介して骨肉腫細胞の遊走能を抑制していることから、CD248 が骨肉腫の浸潤と転移に関与している可能性があることを示唆している。従って、CD248 は腫瘍細胞の表面に発現し、CD248 の特異的 ligand である FN などの細胞外マトリックスと相互作用し微小環境を変化させ、さらに腫瘍細胞や内皮細胞と相互作用することで転移を促進すると推測され、腫瘍の進展予防を含めた治療の選択的な治療標的となる可能性がある。