

学位論文抄録

翻訳開始因子eIF4Eは中枢神経系原発悪性リンパ腫細胞の
増殖に関与し、新たな治療標的となり得る

(eIF4E contributes to cell proliferation in primary central nervous system lymphoma cells,
and is a potent new therapeutic target)

牟田 大助

指導教員

倉津 純一 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻脳神経外科学

学位論文抄録

[目的] 中枢神経系原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma, PCNSL) は近年増加傾向にある。治療成績は、大量メソトレキセート療法と放射線照射の併用により生存期間の延長が見られているが、中には治療に抵抗性を示す例や早期に再発を来す例があり、依然として予後不良の疾患である。更に、その発生母地、増殖浸潤機序、治療抵抗性などに関する分子生物学的な基礎研究も少ないのが現状である。近年、B細胞性リンパ腫の発生や悪性化において翻訳開始因子 eukaryotic initiation factor 4E (eIF4E) の関与が報告されている。eIF4E はメッセンジャーRNA (mRNA) の 5'端キャップ構造に結合して翻訳を調節することで細胞の成長や増殖に関与する因子であり、その過剰発現により細胞の癌化が誘導されることも知られている。eIF4E は Akt/mTOR 経路や MAPK/MAP kinase-interacting kinase-1 (MNK1) 経路によりリン酸化を受け活性化される。更に、eIF4E を直接的に活性化する MNK1 も細胞増殖に関与することで注目され、種々の癌において治療標的になっている。そこで、本研究では PCNSL 細胞において MNK1/eIF4E シグナルの関与について検討し、更に MNK1 阻害剤を用いた治療への応用を目指すことを目的とした。

[方法] PCNSL 患者検体組織において eIF4E およびリン酸化型 eIF4E (phosphorylated eIF4E, p-eIF4E)の発現状態をそれぞれの抗体を用いた免疫組織染色にて検討した。次に、ヒト脳原発リンパ腫由来細胞株 (HKBML) を用いて、ウェスタンブロット法にて MNK1 阻害剤による p-eIF4E のタンパク発現の変化を確認し、また阻害剤の細胞増殖およびアポトーシスへの影響についてそれぞれ WST-8 および Annexin V アッセイにて検討した。更に、HKBML 細胞を免疫不全マウス皮下に移植し皮下腫瘍を形成させ、MNK1 阻害剤の腹腔内投与による腫瘍増殖抑制効果の有無を確認した。

[結果] PCNSL 患者組織標本では、腫瘍細胞内に eIF4E および p-eIF4E の高発現を認めた。HKBML 細胞株を用いた実験では、eIF4E のリン酸化は培養液中の血清添加の有無にかかわらず認められ、MNK1 阻害剤により選択的に抑制された。更に、MNK1 阻害剤は HKBML 細胞の cyclin D1 の発現を抑え、細胞増殖を抑制し、アポトーシス誘導効果を示した。また、免疫不全マウスの HKBML 細胞皮下腫瘍モデルでは、MNK1 阻害剤の投与により腫瘍増大が有意に抑制された。この際、阻害剤投与による体重減少などは認めなかった。

[考察] MNK1 阻害剤による eIF4E のリン酸化阻害がヒト脳悪性リンパ腫由来細胞株の増殖を抑制することから、MNK1/eIF4E シグナルが PCNSL の増殖に関与することが示唆された。また、その増殖抑制効果には cyclin D1 の発現低下が一因となっている可能性が考えられた。

[結論] PCNSL 細胞において eIF4E のリン酸化は細胞増殖に関与しており、MNK1/eIF4E シグナルを標的にした治療は、PCNSL に対する有効な治療法になる可能性が示唆された。