

第 17 回日本分子がん分子標的治療学会 発表

演題: VEGF-A/NRP1 シグナルは、ヒト悪性皮膚がん細胞の増殖をオートクリンによって促進する

吉田亜佑美、清水昭男、瀬尾美鈴

要旨

血管内皮増殖因子 (VEGF-A) は、腫瘍において腫瘍血管新生を誘導し、癌細胞の増殖と生存、転移を促進する。我々は、VEGF-A の癌細胞自身への増殖と生存促進効果は、VEGFR 依存性ではなく、血管内皮細胞と癌細胞に発現するニューロピリン-1 (NRP1) に依存することを示した。転移性のヒト皮膚扁平上皮癌由来の DJM-1 細胞において、VEGF-A は NRP1 を介して腫瘍細胞を増殖させ、足場非依存状態でのコロニー形成を促進した。VEGF-A と NRP1 の結合を阻害する可溶化型 NRP1 (sNRP) は、DJM-1 細胞のコロニー形成を抑制したが、VEGF-A と VEGFR との結合を阻害するアバスタチンでは抑制しなかった。さらに、NRP1 を介した VEGF-A のシグナル伝達は、細胞骨格の再編成に関わる低分子量 G タンパク質である RhoA を活性化することを明らかにした。ヌードマウスを用いた異種移植実験においては、NRP1 の shRNA を処理した DJM-1 細胞は shRNA Control と比較して腫瘍の体積が 1/2 に減少した。以上の結果から、新規抗がん剤として NRP1 あるいはそのシグナルの下流に存在する分子を治療標的とすることは重要であると考えられる。【共同研究者: Michael Klagsbrun】