

論 文 内 容 要 旨

Fasudil, a Rho Kinase Inhibitor, Suppresses Tumor  
Growth by Inducing CXCL14/BRAK in Head and  
Neck Squamous Cell Carcinoma

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

抗加齢歯科医学講座 本橋一彦

(指 導： 吉野 文彦 准教授)

## 論文内容要旨

これまでに我々は、ケモカイン CXCL14/BRAK (BRAK) が頭頸部扁平上皮癌 (HNSCC) において抗腫瘍効果を発揮することを報告してきた。さらに、間葉系の腫瘍である線維肉腫細胞において細胞内の物質輸送に関与する RhoA-ROCK 経路の恒常的活性化が BRAK の分泌阻害を惹起することを見出し、ROCK 阻害剤 Fasudil が BRAK の分泌を回復し抗腫瘍効果を示すことを見出した (Miyamoto et al. J Pharmacol Sci. 2012 Nov 16;120(3):241-9)。そこで本研究では、上皮系の悪性腫瘍である頭頸部扁平上皮癌への Fasudil の影響を明らかにするため、HNSCC における Fasudil の BRAK 遺伝子発現・細胞外分泌への効果の検討および腫瘍進展への影響を行った。初めに我々は、ヌードマウス背部皮下に HNSCC 株 (HSC-3) を移植しファスジル投与による腫瘍進展抑制効果を検討した。その結果、Fasudil は *in vivo* において HSC-3 の腫瘍発達を有意に抑制した。また HSC-3 に対する Fasudil 処理による BRAK タンパクの細胞外分泌量の変化を ELISA 法にて解析した。同時に BRAK 遺伝子発現への影響を Realtime PCR 法を用いて解析した。BRAK 細胞外分泌量解析の結果、Fasudil 処理により BRAK の細胞外分泌量が有意に亢進した。同時に HSC-3 において Fasudil の添加濃度依存的に BRAK の遺伝子発現が亢進することが確認された。さらに、HNSCC 細胞株である HSC-2, HSC-3, HSC-4 細胞株を用いて RhoA, ROCK1, ROCK2 に対する siRNA を用いて発現を阻害した際の BRAK 遺伝子の発現量を検討したところ、これらすべての群で Control 群と比較して優位に上昇していた。本研究結果から、頭頸部扁平上皮癌細胞株において Fasudil が BRAK の遺伝子発現の亢進および細胞外分泌の亢進をすることが示された。これは Fasudil が頭頸部扁平上皮癌においても BRAK の合成および分泌促進を介した分子標的治療薬として応用できる可能性を示す知見である。

また、本研究で使用した Fasudil は血管攣縮の治療薬として日本で既に、臨床応用されており既に他の疾患で臨床適用されている薬剤の適用を拡大する『育薬』にもつながり、薬剤の安全性は既に担保されているため、予測困難な副作用の発生を最小限に留めることが可能である。

現在、悪性腫瘍における特定の遺伝子発現を標的にした分子標的療法は数多く存在する。しかし悪性腫瘍内では遺伝子発現のみならず、細胞内の正常な物質輸送が阻害されタンパクの局在に異常が起きていることも明らかになっている。本研究は、BRAK の合成および局在に焦点を絞り、『抗腫瘍性ケモカイン BRAK が Fasudil により合成が促進すること、また、効率的に細胞外に分泌されることで、抗腫瘍効果が効率的に得られる』という作業仮説のもと、ケモカインの生体内での局在に着目した、新しいコンセプトに基づく新規抗悪性腫瘍療法であることが示唆された。