

## 論文の内容の要旨

氏名：石 塚 悦 昭

専攻分野の名称：博士（医学）

論文題名：ヒト神経芽腫細胞株における **Semaphorin 3A** による腫瘍制御機構の検討

### 背景

神経芽腫は、胎児期の神経堤細胞を起源とし、同細胞に由来する交感神経節および副腎髄質に多く発生する。これまで著者の所属する研究グループでは、ヒト神経芽腫細胞株を用いて遺伝子の機能を解析し、新規の予後規定因子を報告してきた。本研究では、神経芽腫の予後と発現に相関のある遺伝子の中で、未だ神経芽腫でその機能が解析されていない *Neuropilin1* (*NRP1*) 遺伝子に注目した。これまでに、神経芽腫では *NRP1* の発現異常が指摘されており、フィラデルフィア小児病院の神経芽腫 88 例における遺伝子解析の結果、*NRP1* は予後不良群で低発現であることが認められている。また、*NRP1* と結合する **Semaphorin 3A**(*SEMA3A*)は、神経ガイダンスシグナルとして神経伸長を抑制するほか、近年、種々の固形腫瘍で腫瘍進展を抑制する効果が認められているが、神経芽腫に対する効果は報告されていない。以上より、本研究では、ヒト神経芽腫細胞株を用いて、*NRP1* 発現抑制による腫瘍細胞特性の変化を解析するとともに、*NRP1* リガンドの *SEMA3A* による腫瘍制御機構について検証する実験を企画した。

### 対象と方法

*NRP1* 遺伝子高発現のヒト神経芽腫細胞株、SK-N-AS を使用し、*NRP1* 発現抑制による増殖・浸潤・遊走能の変化を解析した。*SEMA3A* については、*NRP1* と同様に発現抑制による機能解析と *SEMA3A* 投与による変化を解析した。

### 結果・考察

ヒト神経芽腫細胞株 SK-N-AS において、*NRP1* と *SEMA3A* の発現抑制により、細胞の浸潤・遊走能が亢進すること、逆に *SEMA3A* の投与により細胞の浸潤・遊走能が抑制されることが判った。さらに、これらの変化は *SEMA3A* による *Integrin81* の発現制御を介して生じていることを発見した。*Integrin81* は細胞膜上で *Integrin $\alpha$*  とサブユニットを形成し、細胞外基質との結合性を高め、腫瘍の進展に関与するほか、細胞内では、FAK-PI3K 経路を介して細胞浸潤・遊走のシグナルを伝達する。*SEMA3A* は *Integrin81* の発現抑制を介し、細胞外では基質との結合を低下させ、細胞内では FAK-PI3K 経路を抑制し、細胞の浸潤・遊走能を抑制すると考えられる。この結果から神経芽腫に対し、*SEMA3A* が腫瘍の浸潤・転移を制御する可能性が示唆された。