

神経膠芽腫に対する新規治療薬の開発

申請代表者	上山 健彦	神戸大学バイオシグナル総合研究センター・ 分子薬理研究分野	准教授
所外共同研究者	篠山 隆司	神戸大学大学院医学研究科・脳神経外科分野	講師

■背景・目的

神経膠芽腫 (GBM) は脳腫瘍の中で最も悪性度が高い腫瘍で、生存期間中央値は1年～2年である。現在の治療薬の有効性には限度があり新たな治療法・薬の開発が切望されている。申請者は、多様な機能を果たす Rho-family 低分子量 G 蛋白質の研究を行ってきたが、その点変異が種々の癌への形質転換や GBM の浸潤に深く関わる Rac に着目した富山大学和漢医薬学総合研究所との共同研究過程で、Rac により転写レベルで発現制御を受ける Rac の新規下流シグナル分子を同定し、そのシグナル軸がグリーオシス (即ちアストロサイトの増殖) を制御することを発見した。本研究の目的は、上記の共同研究成果を更に発展させた**神経膠芽腫に対する新規治療薬の開発(創薬)**である。

■結果・考察

Cas9 system を用いて標的シグナル分子を knockout (KO) した上に、AcGFP で標識したものを knocki-in (KI) した U87 細胞株(U87KI_AcGFP)を作製した。GFP 蛍光を指標に、蛍光プレートリーダー (98-well plate 系) を用いて、生薬エキス (120 種)・漢方方剤エキス (42 種) から (25 µg/ml 及び 50 µg/ml)、U87KI_AcGFP 細胞の AcGFP 標識標的分子の発現を低下させるエキスをスクリーニングした (生薬エキス 9 種)。更に、ウェスタンブロッティングにより、スクリーニングされたエキス 9 種から、AcGFP 標識標的分子の発現を低下させるエキス (3 種) を選び出した。現在、標的分子の発現を低下させる生薬エキスの有効濃度範囲を調べている (0.01～100µg/ml)。

■結論

生薬エキス (120 種)・漢方方剤エキス (42 種) から、標的シグナルの発現を低下させ得るエキス (生薬エキス 3 種) を同定できた。今後、まず、有効濃度範囲 (IC50 や最低有効濃度も) を決定する。次に、マウス脳腫瘍移植モデルを用いて、個体レベルでの生薬エキス 3 種の効果判定を行う予定である。マウス脳腫瘍移植モデルにより「効果有」と判定できれば、その効果を生む生薬成分の特定を行いたいと考えている。