

がん関連線維芽細胞におけるアルギニンメチル化
酵素の機能解析

静岡県立大学

刀坂 泰史

がん関連線維芽細胞におけるアルギニンメチル化酵素の機能解析

静岡県立大学薬学部分子病態学分野

准教授 刀坂泰史

[目的]

腫瘍の間質には、がん関連線維芽細胞 (CAF) とよばれる細胞群が存在する。CAF は、がん細胞の増殖・転移促進、腫瘍免疫応答の抑制、組織線維化による薬剤到達性の低下など、腫瘍に有利な微小環境の構築に多面的に寄与している。CAF の機能はがん細胞の増殖・転移促進、腫瘍免疫応答の抑制、組織線維化による薬剤到達性の低下など多様であり、CAF への活性化を抑制する治療戦略が期待されている。CAF 治療戦略を確立する上で、CAF 活性化メカニズムの解明と機能的に重要な分子の同定は必要不可欠である。申請者はアルギニンメチル化酵素 PRMT5 が TGF- β による筋線維芽細胞への分化に必須であることを見出した。そこで本研究では、がん関連線維芽細胞 (CAF) におけるアルギニンメチル化酵素 PRMT5 の機能的役割を明らかにすることを目的とする。

[方法]

皮膚線維芽細胞に PRMT5 阻害剤を添加し、TGF- β 刺激による CAF マーカーの発現量を qPCR 法にて評価した。線維芽細胞特異的 PRMT5 ノックアウト (KO) マウスにマウスメラノーマ細胞株 B16F10 を皮下移植し、腫瘍体積と重量を測定した。

[結果]

皮膚線維芽細胞において、TGF- β 刺激によって亢進した α -SMA の発現増加は、PRMT5 阻害剤の添加によって有意に抑制された。線維芽細胞特異的 PRMT5-KO マウスにマウスメラノーマ細胞 B16F10 をマウスに皮下移植した結果、腫瘍増殖が抑制された。以上の結果より PRMT5 は線維芽細胞から CAF の分化に重要であることが示唆された。

[考察]

本研究より PRMT5 がメラノーマにおける CAF の分化に関与する可能性が示唆された。CAF は環境の変化に適応し、腫瘍の増殖や転移に寄与するが、PRMT5 を介したアルギニンメチル化反応がその一端を担っていることが考えられる。本成果が腫瘍微小環境の解明および新規がん治療薬の開発に貢献することが期待される。

