

Hypoxia-inducible factor 1 alpha is a poor prognostic factor and potential therapeutic target in malignant peripheral nerve sheath tumor

福島, 俊

<https://doi.org/10.15017/1931802>

出版情報 : 九州大学, 2017, 博士 (医学), 課程博士
バージョン :

権利関係 : © 2017 Fukushima et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.

氏 名：福島 俊

論 文 名：Hypoxia-inducible factor 1 alpha is a poor prognostic factor and potential therapeutic target in malignant peripheral nerve sheath tumor

(低酸素誘導因子 HIF-1 α は悪性末梢神経鞘腫瘍の予後不良因子であり治療標的となり得る)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

悪性末梢神経鞘腫瘍(MPNST)は稀な軟部肉腫の一つであり、5 年生存率 40%と予後不良である。従来型の化学療法の奏効率は 21%と低く、新規治療標的や薬剤の同定が必要である。

近年、低酸素誘導因子-1(HIF-1)が様々な癌種において低酸素環境に対する細胞応答において重要な役割を担い、腫瘍の進展に関与する複数の遺伝子発現を制御していることが報告されている。しかしながら MPNST における HIF-1 の重要性については未解明である。本研究では MPNST において、予後予測因子と治療標的としての HIF-1 α 可能性について検討した。

まず MPNST 臨床検体 82 例において HIF-1 α の発現を免疫組織化学染色によって確認した。続いてヒト MPNST 細胞株に対して、低酸素環境において siRNA を使用した特異的な HIF-1 α の発現抑制が及ぼす影響を検証した。さらに 362 種の化合物からなるスクリーニングキットを使用し、低分子化合物による HIF-1 α の阻害効果も検討した。

免疫染色の結果、MPNST 臨床検体における HIF-1 α の発現率は 75.6 % (62/82 例)であった。単変量及び多変量解析においても、HIF-1 α の発現は有意に予後不良と相関していた。また、siRNA による HIF-1 α の抑制はヒト MPNST 細胞株の成長を抑制し、アポトーシスを誘導した。さらに低分子化合物の内、HIF 阻害剤であるケトミンは MPNST 細胞株のアポトーシスを惹起した。これらの結果から HIF-1 α は MPNST における予後不良因子の一つであり、HIF 経路の阻害が治療標的となる可能性が示唆された。