

# 髄膜腫に細胞老化ならびに石灰化をもたらし、 増殖を抑制する治療法の開発

宮崎大学 医学部 医学科  
准教授 横上 聖貴

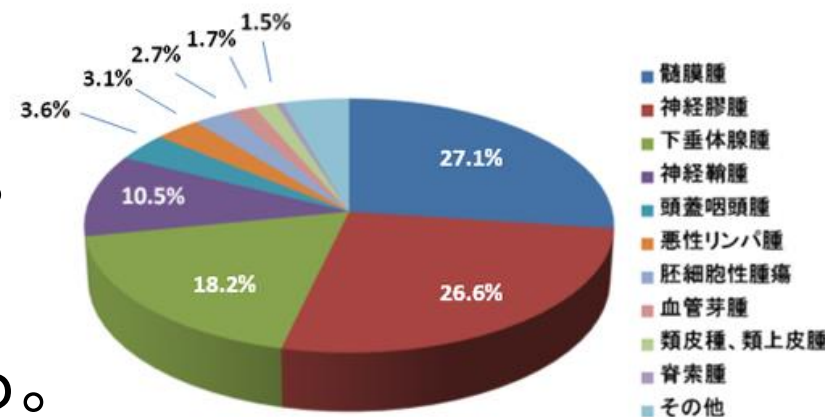
2023年12月12日(火)

# 髄膜腫の治療とその問題点

## 髄膜腫とは

- ・ 脳腫瘍の中で最も多い。高齢者に多い。
- ・ 悪性は必ず再発する。
- ・ 良性でも、全摘出できなければ再発する。

図1：脳腫瘍の組織別発生頻度



<https://team.tokyo-med.ac.jp/nou/neuro/disease01.html> より引用

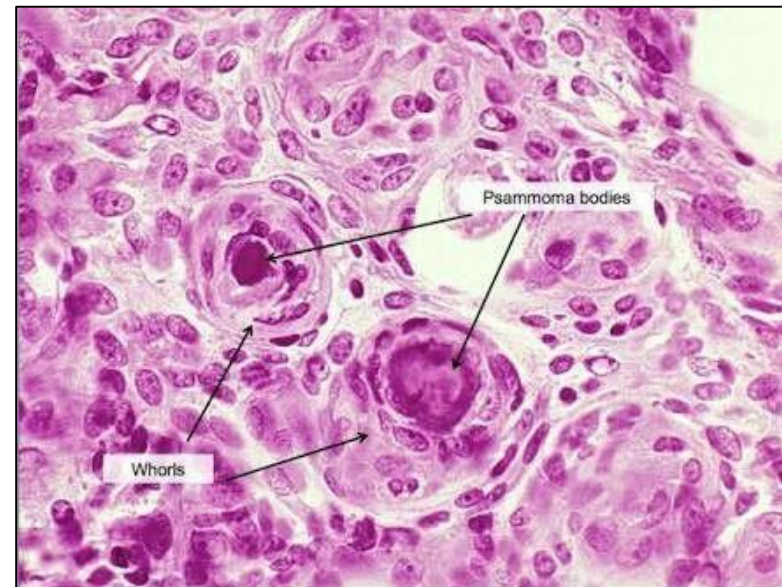
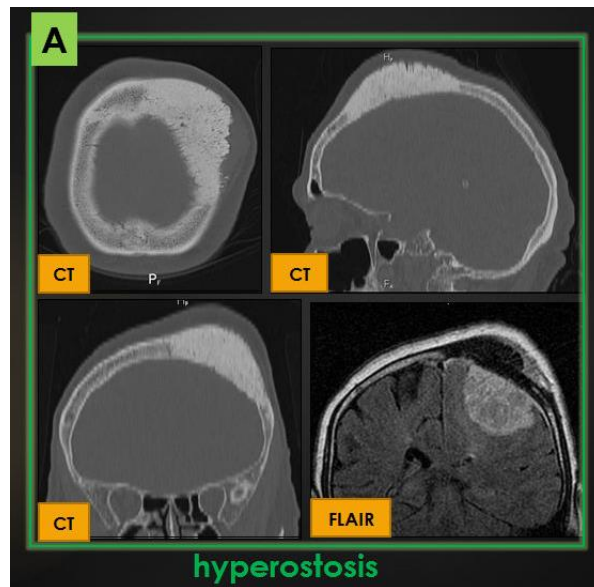
## 髄膜腫の治療

- ・ 手術、放射線(ガンマナイフ、BNCT)治療があるが、正常脳に対するダメージが蓄積することで障害が発生するため限界がある
- ・ 薬剤による効果的な治療法はない。

# 良性髄膜腫の特徴

細胞の老化？

- 大きくなるのが遅い = 増殖能力が低い
- 腫瘍内に石灰化が見られることがある。(砂粒体という)
- 砂粒体が多くみられる髄膜腫は特に成長が遅い。
- 腫瘍の近くにある骨が厚くなる。  
(なぜなのかは分かっていない)

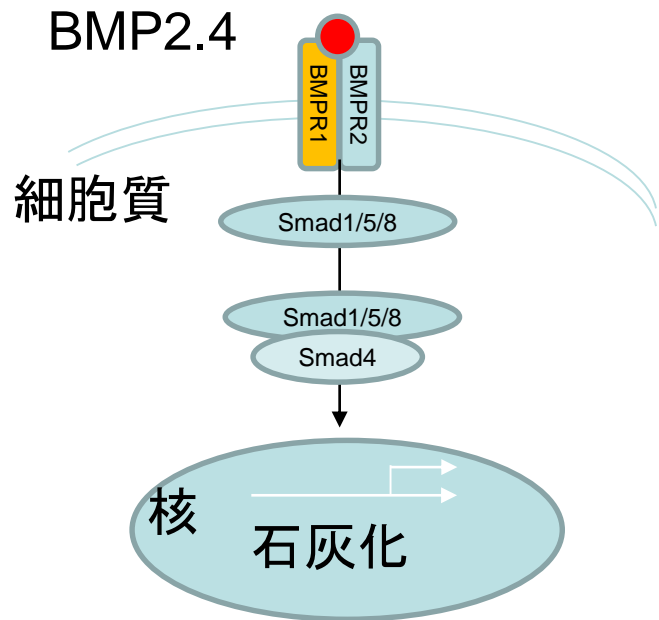




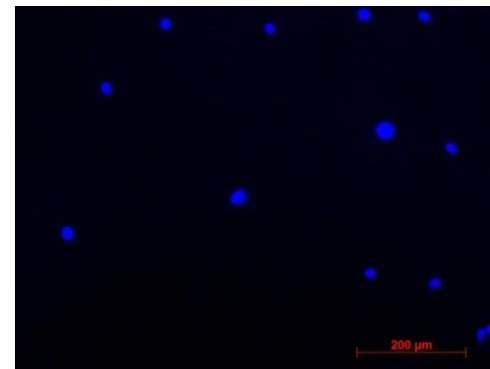
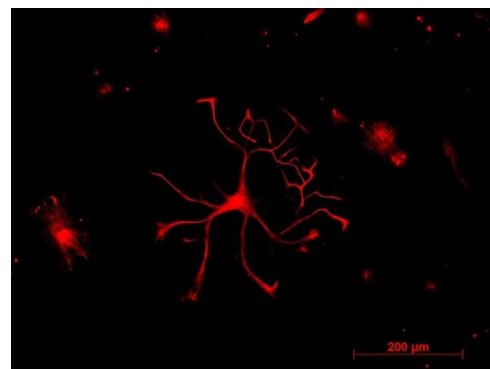
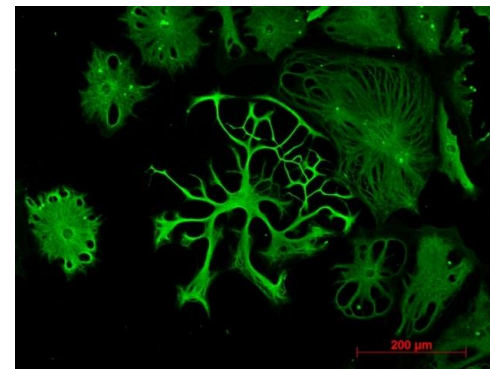
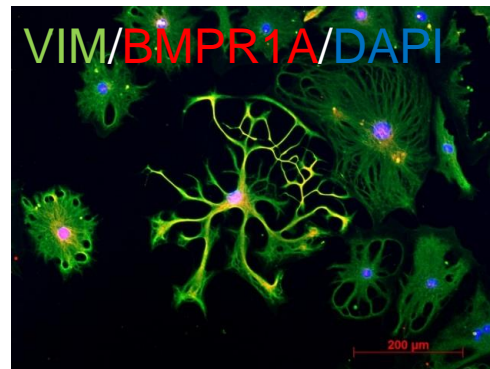
## 本技術の特徴・従来技術との比較

- ・ 従来、脳腫瘍の薬物治療は、腫瘍細胞死を誘導することに主眼が置かれていた。
- ・ 本技術は、発育の遅い良性髄膜腫に見られる石灰化という現象に着目し、その機序を解明し、細胞死ではなく細胞老化という現象を誘導することで、従来なかった、薬剤を用いる治療の可能性を見出した。

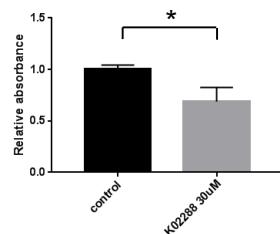
## 石灰化に関わるシグナル 骨形成因子(BMP)



髄膜腫にはBMPR1A がある



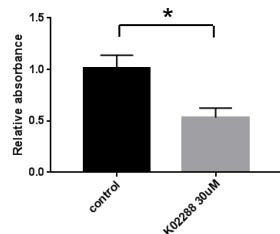
良性 MZ821M



\* p: 0.0064

transitional

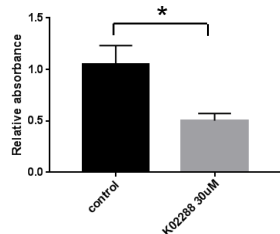
MZ840M



\* p: 0.0004

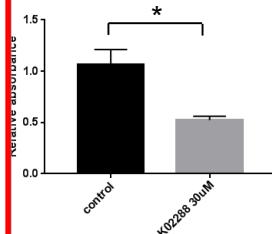
meningothelial

MZ842M



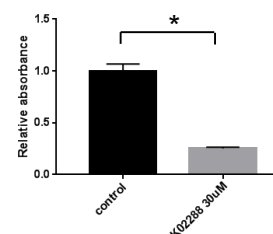
\* p: 0.0077

MZ857M



\* p: 0.0007

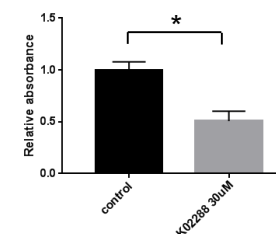
IOMM-lee



\* p<0.0001

anaplastic

HKB-MM

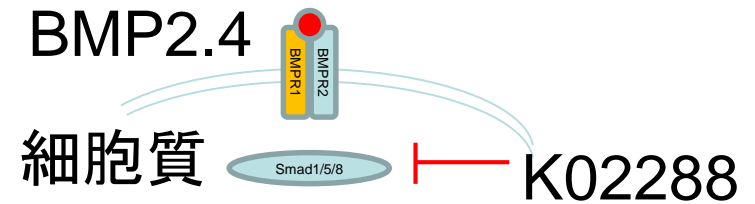
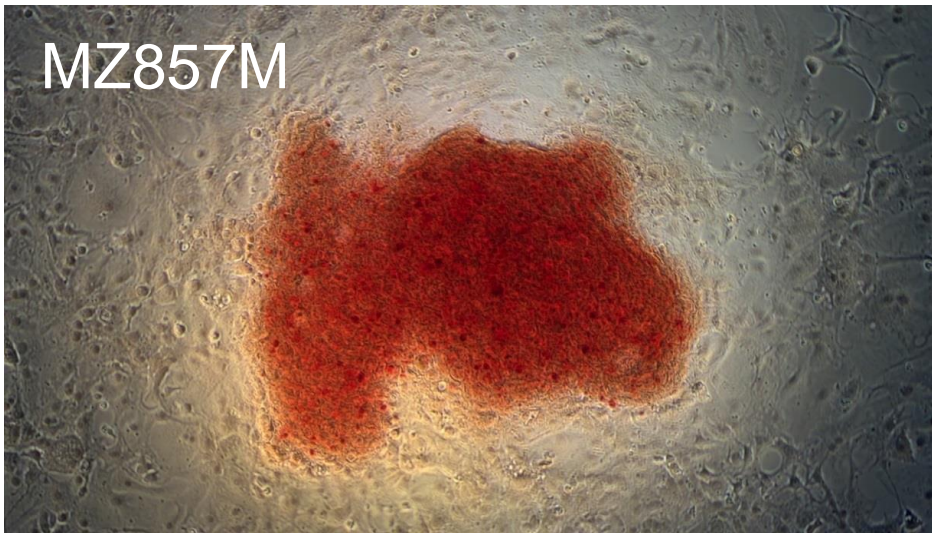
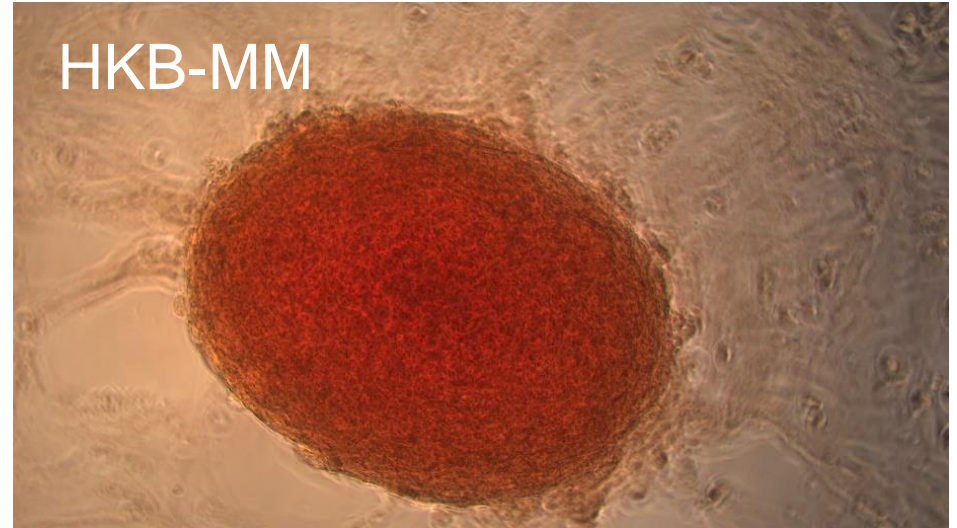
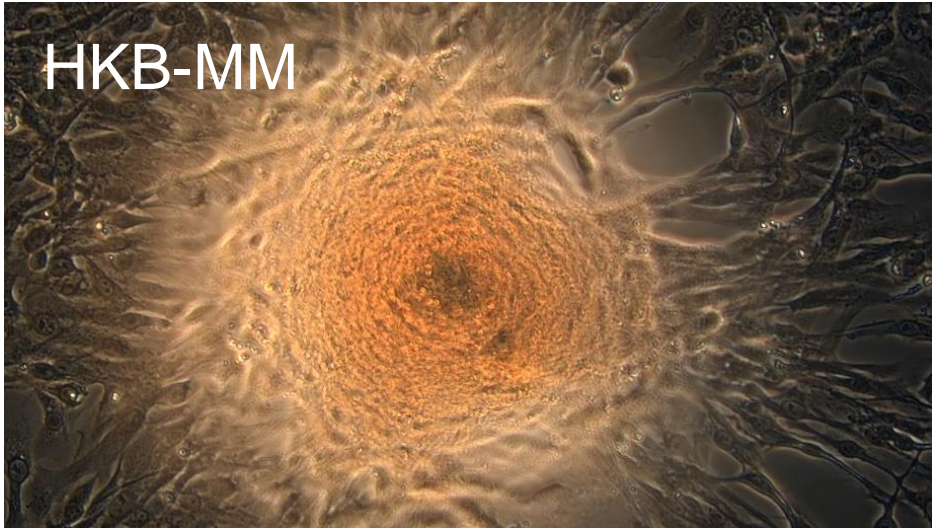


\* p<0.0001

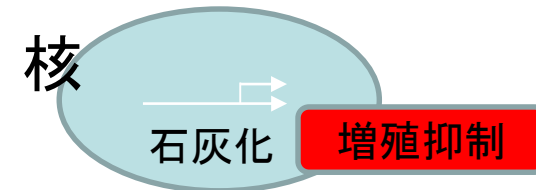
悪性

K02288は良性、悪性髄膜腫ともに増殖を抑制する

# アリザリンレッドS染色 悪性髄膜腫に石灰化を誘導



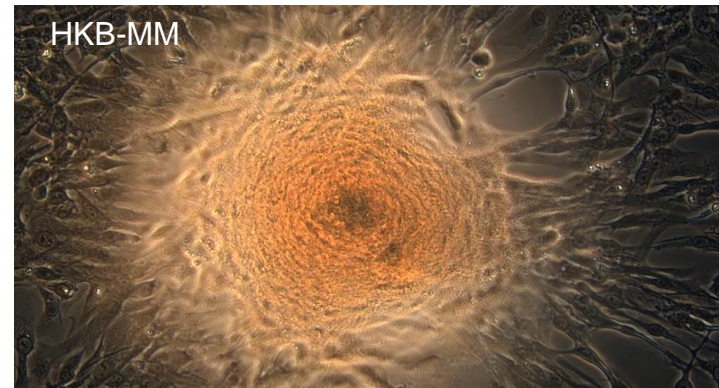
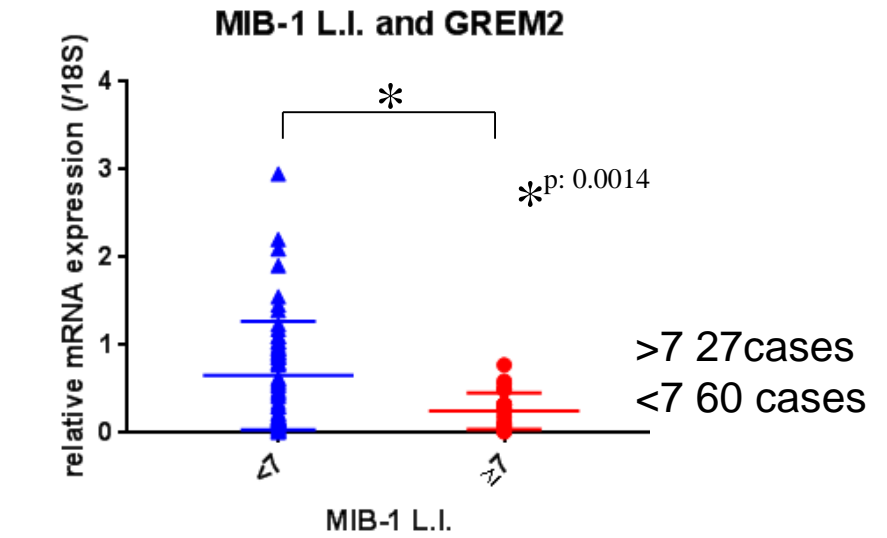
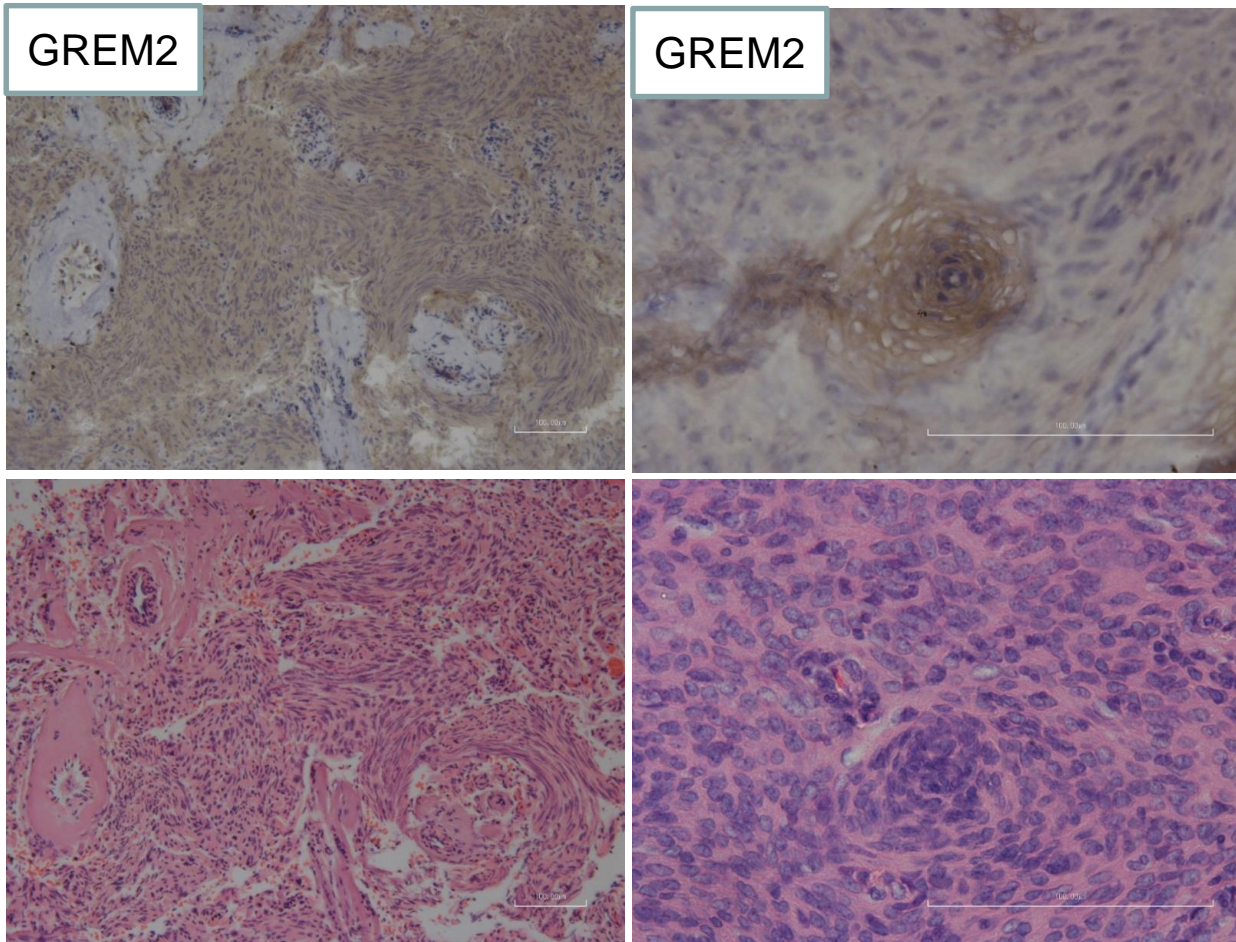
髄膜腫では逆の現象が起こっている



## ここまでのポイント

- ・ 髄膜腫と BMP シグナルの関係
  - 1) 石灰化に関わるシグナルが増殖を制御している。
  - 2) これまで培養皿上で髄膜腫に石灰化を誘導したという報告はない。
  - 3) しかも石灰化が見られないはずの悪性髄膜腫でも、石灰化を誘導できる。
  - 4) 良性悪性にかかわらず、BMP シグナルの抑制は増殖を抑制する。➡その上流因子の発現が異なるのでは？

# BMP を抑制するGREM2 の発現が高いと 増殖能力は低下する



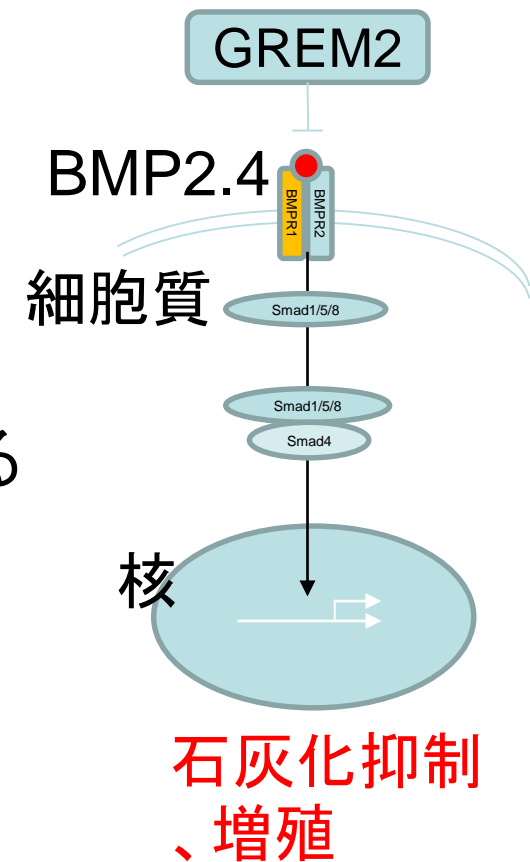


## 臨床サンプルの解析結果のまとめ

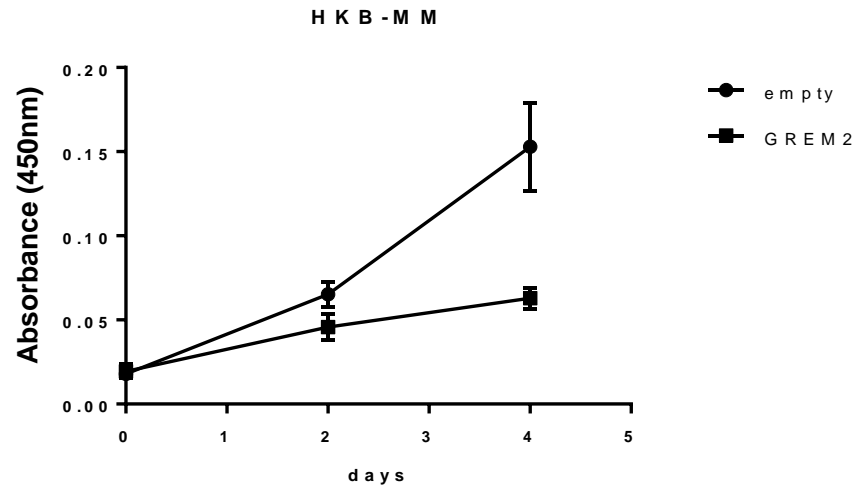
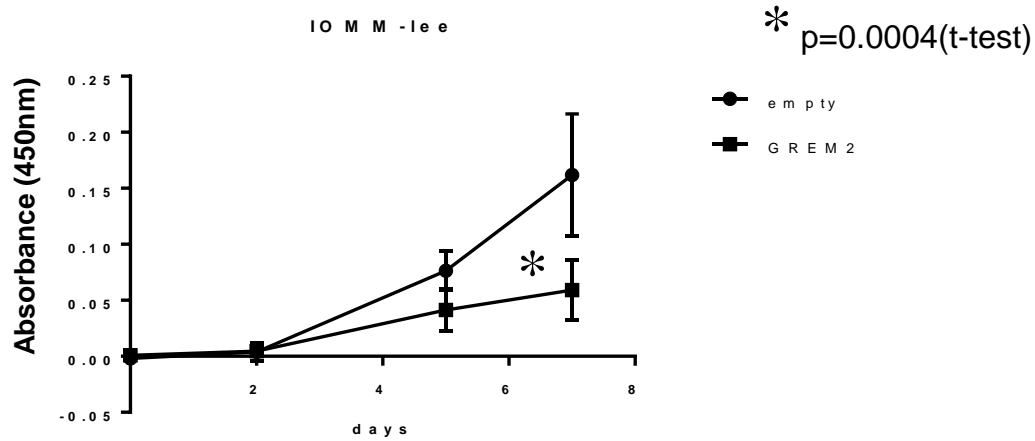
- BMP シグナルを抑制する GREM2 は  
増殖能力が高い腫瘍(悪性)では少ない  
増殖能力が低い腫瘍(良性)では多い  
\* \* 増殖能力とGREM2 の量は反比例

石灰化(砂粒体) 周囲にGREM2は発現している

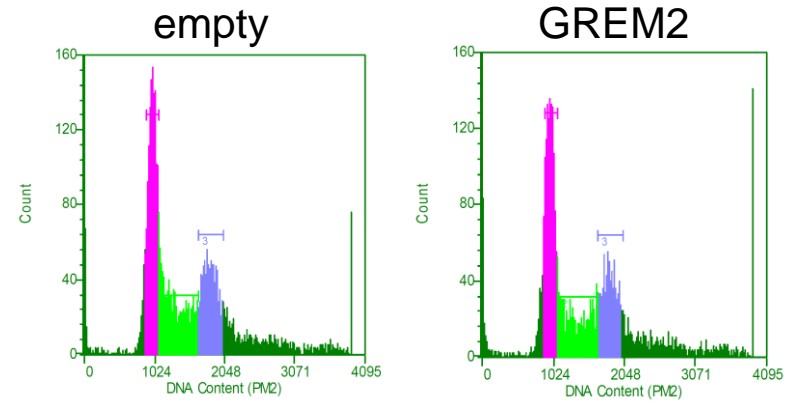
GREM2が少ない増殖能力が高い腫瘍(悪性)  
にGREM2 を増やすとどうなるか？



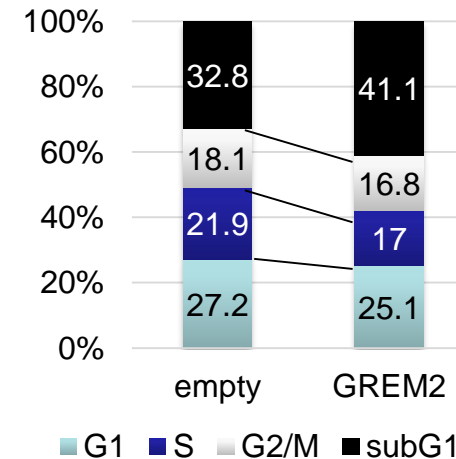
# GREM2 を強制発現させると増殖能力は落ちる



## フローサイトメーター



## 細胞周期

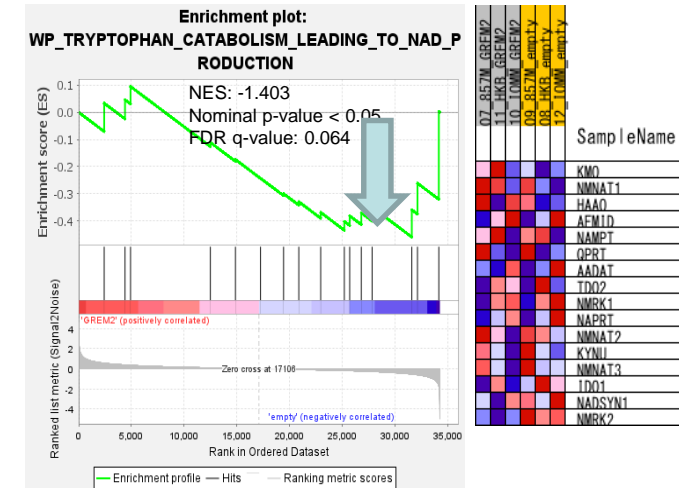
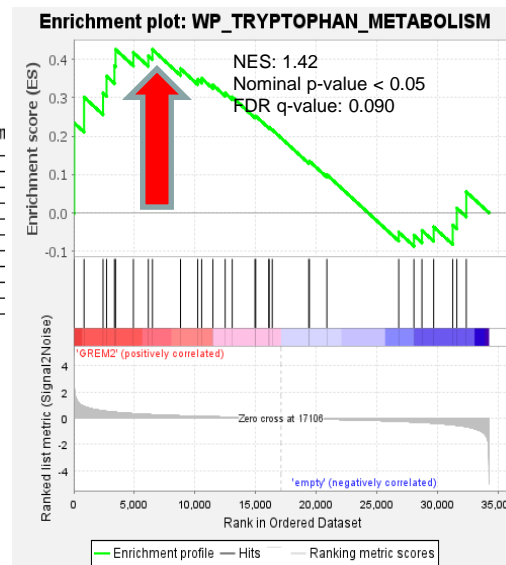
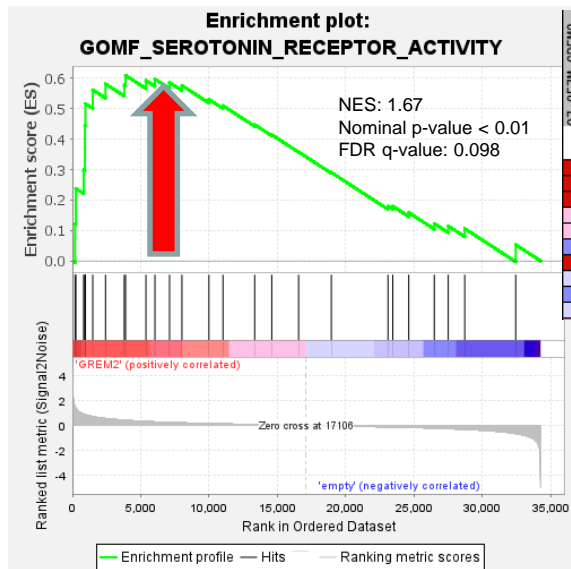


# GREM2が増えて何が変わったのか？

- 先ほどのGREM2の少ない素の悪性髄膜腫細胞と、GREM2を増やした悪性髄膜腫細胞の遺伝子発現状況を網羅的に調べた。



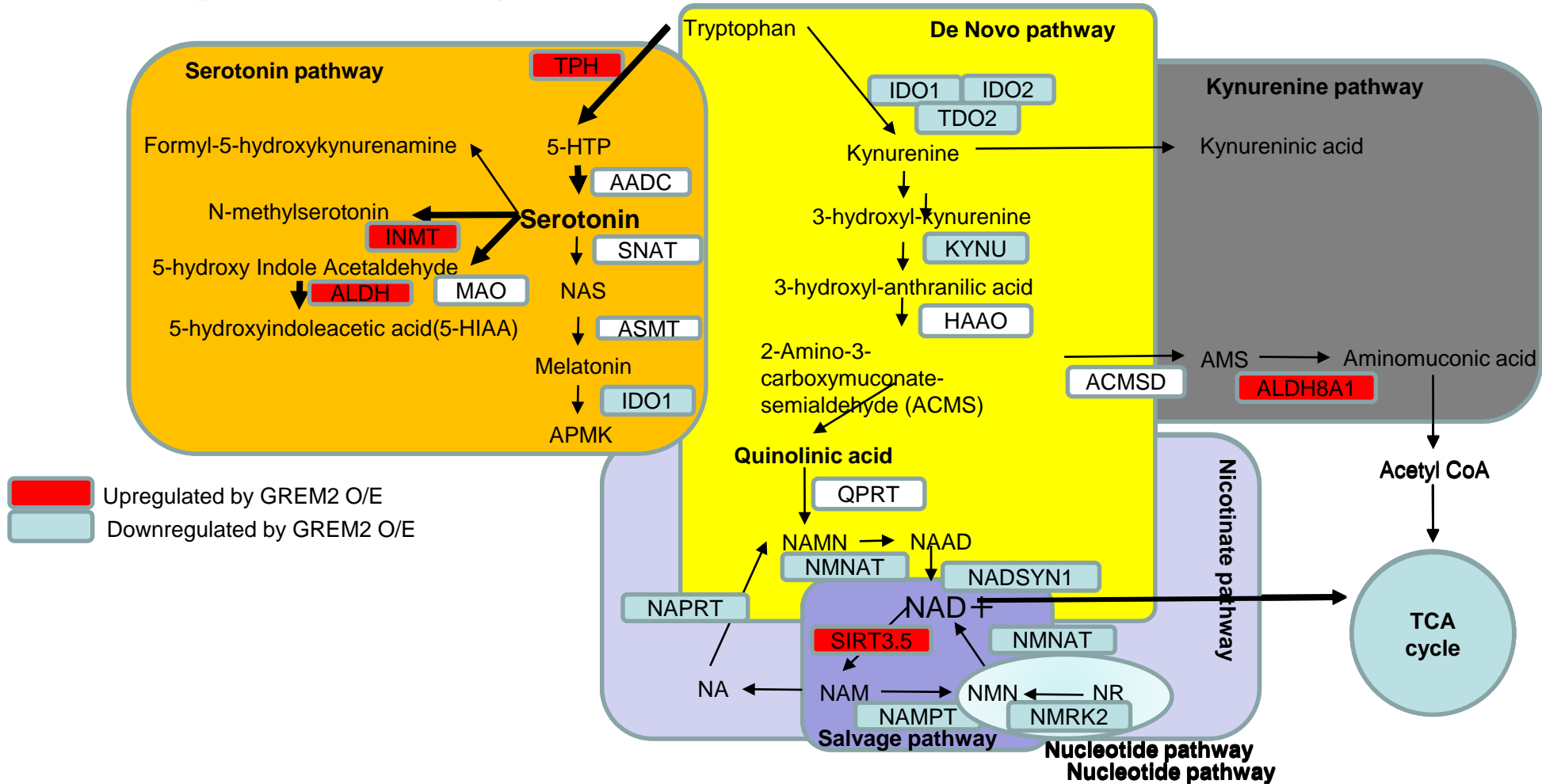
# GREM2の発現でトリプトファンの代謝が変化する



GREM2が多い細胞に多く出ている

GREM2が少ない細胞に多く出ている

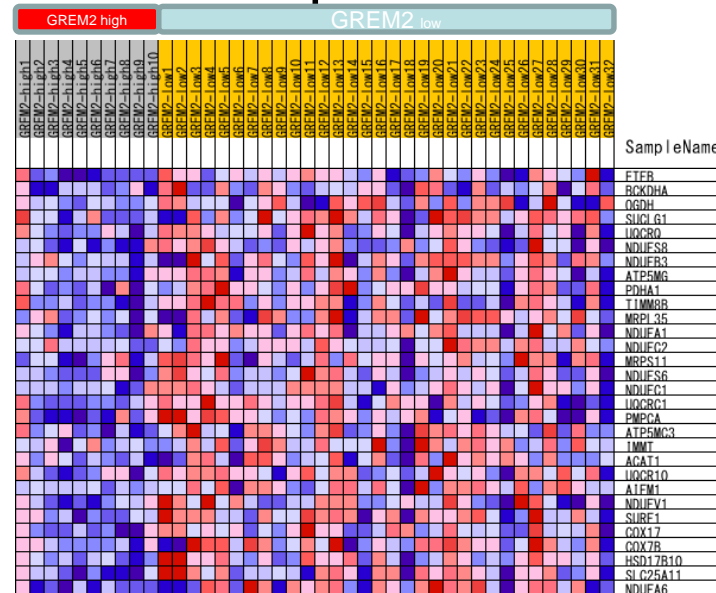
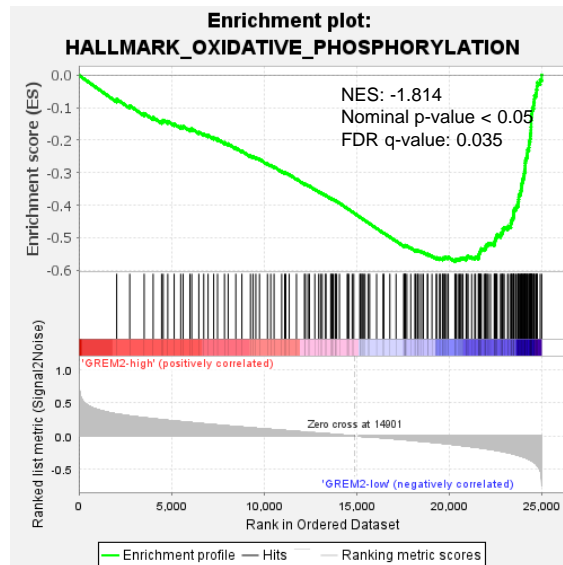
# GREM2の量でトリプトファンがどの方向に代謝されるかが決まる



<https://www.intechopen.com/chapters/75797> より改変

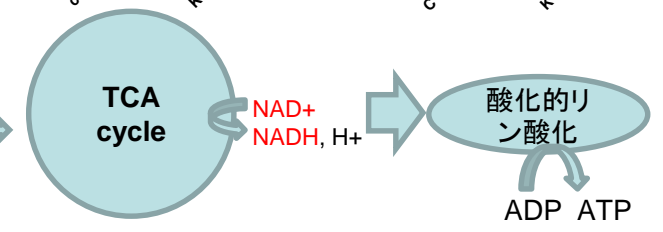
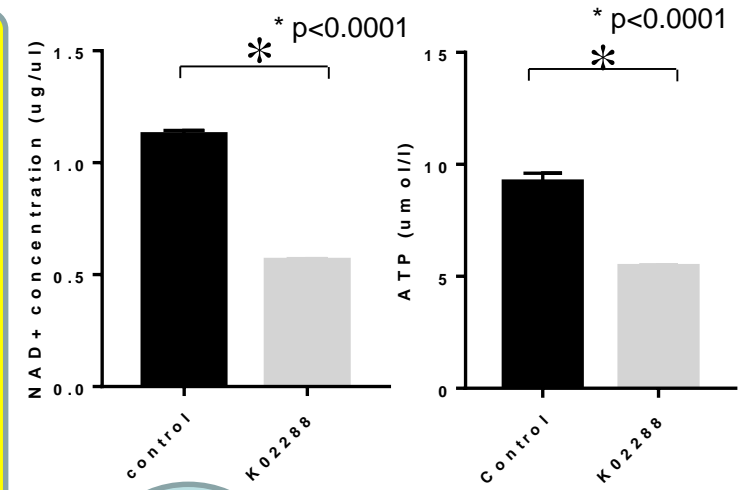
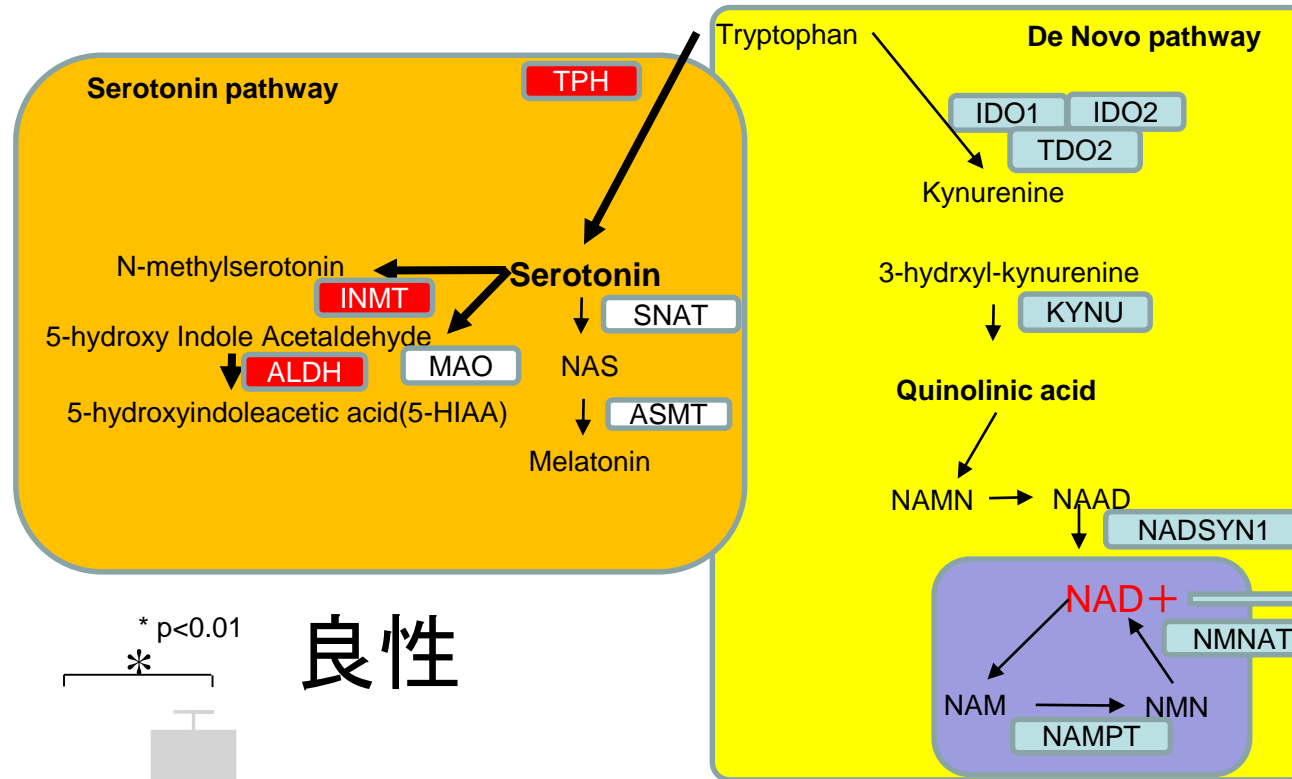
# 公共データベースの臨床データで検証

top30

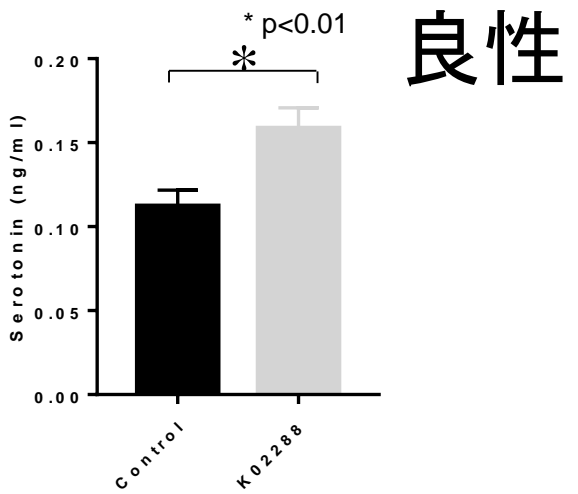


GREM2が少ない(悪性)腫瘍は、GREM2が多い(良性)腫瘍よりも酸化リン酸化が活発である

# K02288 は NAD<sup>+</sup>, ATP を減少させ、セロトニンを増加させる



34 ATP/glucose  
細胞のエネルギー



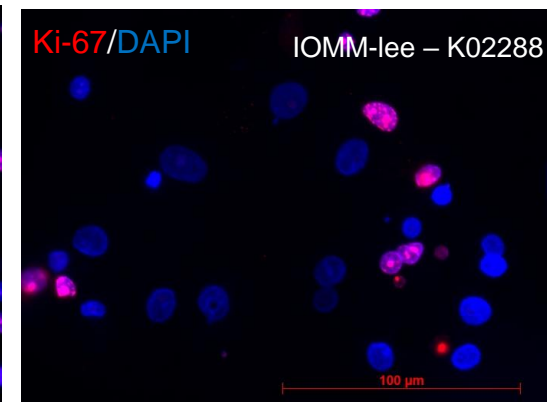
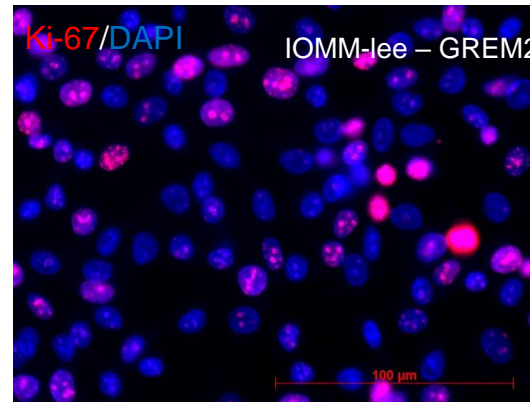
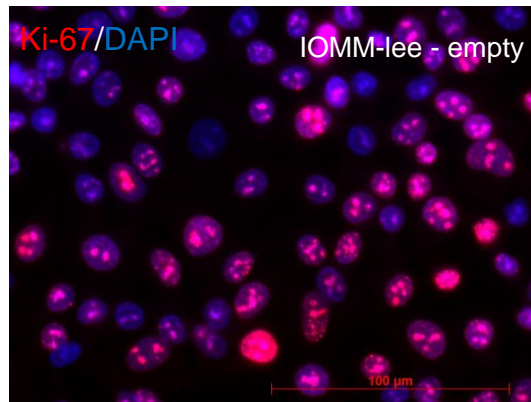
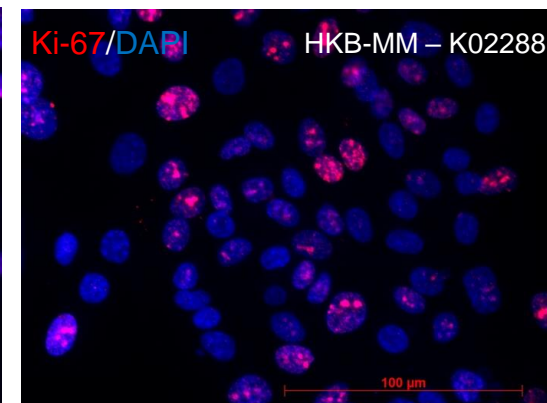
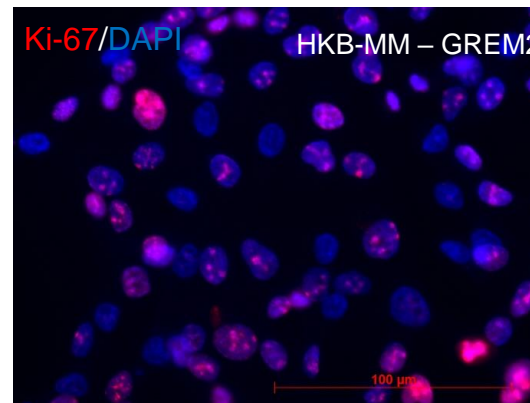
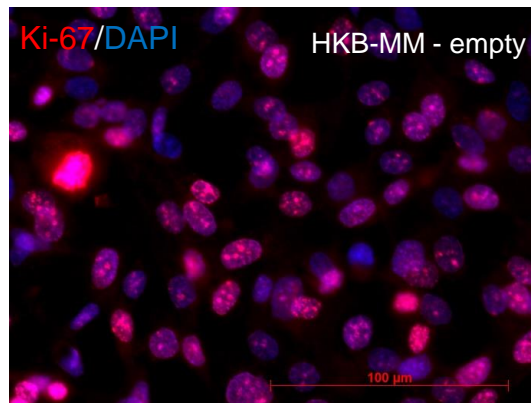
悪性

# 細胞の老化

- NAD<sup>+</sup>の低下: 細胞老化の指標の一つ
- 増殖していた細胞が増殖促進刺激に対する抵抗性を獲得し、安定的に細胞周期が停止した状態。
- 増殖を止めた後も細胞は死滅せず、長期間培養した後でも代謝活性を維持する（即ち生存を継続する）。

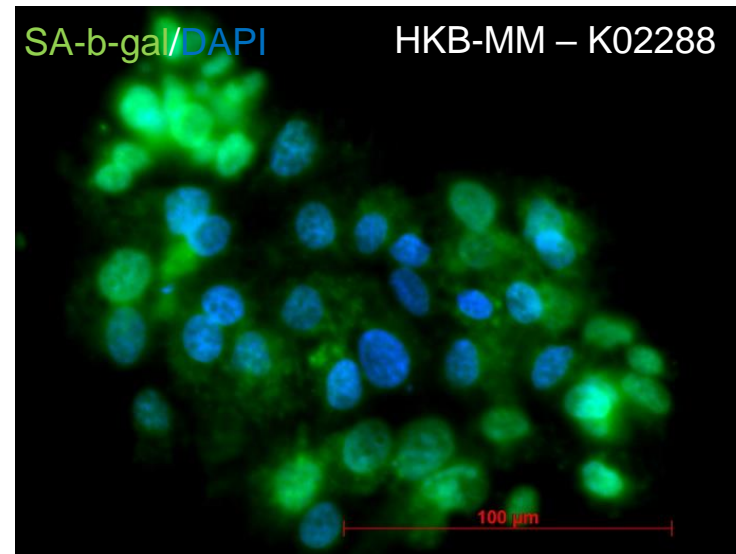
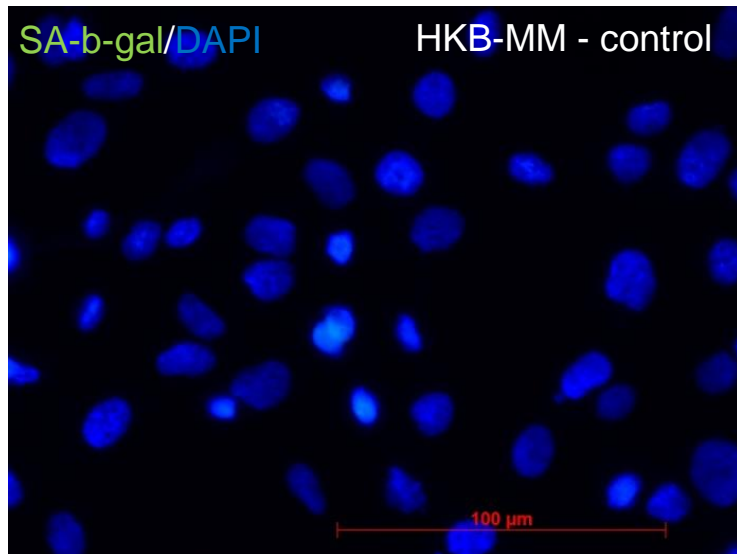


悪性髄膜腫にGREM2を増やしたり、K02288 を入れると増殖しにくくなる  
増殖停止 = Ki-67 が染まらなくなる



# K02288は細胞老化に導く

β-ガラクトシダーゼ染色 : 緑色に染色された細胞は老化細胞



## まとめ

- 悪性髄膜腫にK02288を作用させる、または GREM2を増加させると、BMP シグナルが阻害される。
- その結果、トリプトファン代謝がセロトニン産生に流れ、NAD<sup>+</sup>、ATP が減少する。
- これらによって、悪性髄膜腫細胞は、増殖しなくなり(老化に傾き)、最終的に石灰化をきたす。
- この機序を利用した薬物治療の開発が可能と考える。

## 想定される用途

- ・ 本技術の使用によって、脳腫瘍の中で最も多い髄膜腫の治療方針が劇的に変わる。
- ・ 手術、放射線治療を行ったにもかかわらず、再増大した患者の治療方法として使用するケース。
- ・ 従来の治療が不可能なケース。
- ・ 腫瘍が見つかり、徐々に増大しているが、経過観察のみを行われているケース。

## 実用化に向けた課題

- ・ 現在、悪性髄膜腫で in vitro で細胞老化、石灰化を誘導して増殖制御が可能なところまで開発済み。しかし、動物実験での検証が未解決である。
- ・ 今後、動物実験で実験データを取得し、ヒトに適用していく場合の条件設定を行っていく。

# 企業への期待

- ・ 未解決の動物実験については、マウスへの接種実験の技術により克服できると考えている。
- ・ ノードマウスなどへの接種実験などの技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- ・ また、脳腫瘍治療薬を開発中の企業、癌に対する新たな治療法開発分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

# 本技術に関する知的財産

- ・ 発明の名称 : 細胞を操作する方法、細胞操作作用の組成物  
および細胞増殖抑制薬
- ・ 出願番号 : 特願2023-132509
- ・ 出願人 : 国立大学法人宮崎大学
- ・ 発明者 : 横上 聖貴 ・ 竹島 秀雄

## お問合せ先

〒889-2192

宮崎市学園木花台西1丁目1番地

国立大学法人宮崎大学

研究・産学地域連携推進機構

知的財産・研究リスクマネジメント部門

荒武 尚

Tel:0985-58-7592

Fax:0985-58-7793

E-mail:[chizai-s@of.miyazaki-u.ac.jp](mailto:chizai-s@of.miyazaki-u.ac.jp)