

## 特別寄稿

## 松大Topics:

## 腫瘍随伴マクロファージが分泌するプロサポシンによる癌進展作用

松山大学薬学部 生理化学研究室 鍋加 浩明

## 【自己紹介】

愛媛県病薬会誌をご覧の皆様はじめまして。2022年4月より松山大学薬学部生理化学研究室に着任しました鍋加（なべか）と申します。よろしく申し上げます。日本で約20人の珍しい苗字ですが、そのうち8人は我が家です。子宝に恵まれ1男5女を授かりました。少々男女比のバランスが偏っています。

さて前任は愛媛大学医学部生体構造医学講座で、医学生に解剖学を教えておりました。麻酔科標榜医の資格を持つ医師です。薬学においては新人であり、ご迷惑をお掛けすることが多々あるかと存じます。何卒よろしくお願ひできればと思います。

## 【プロサポシン】

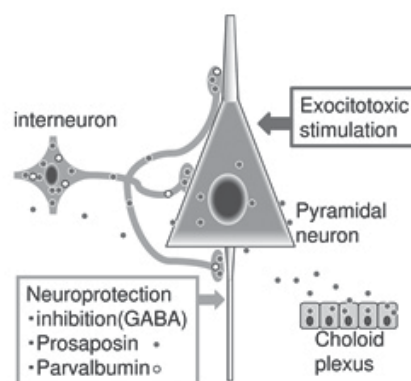
プロサポシン（prosaposin, PS）は約66kDaの糖蛋白質で、サポシンA, B, C, Dの前駆体です。PSはサポシンA～Dの前駆体物質であるだけでなく、PS自体が分泌性蛋白質として機能します。PSは神経栄養因子であると同等されており、その活性はサポシンCのN末端部分にある12個のアミノ酸配列に起因しています。PSとその由来産物がドーパミン作動性ニューロンにおいて神経細胞死を防ぐことを報告しています<sup>1)</sup>が、その機能の詳細は不明です。

カイニン酸（kainic acid, KA）はグルタミン酸アナログであり、ラットに投与すると神経障害を引き起こします。神経栄養因子であるPSは神経障害時に増加する事が報告されていますが、KAによる神経障害モデルラットの大脳皮質においてPSが軸索輸送されることを報告しました<sup>2)</sup>。これまでにPSが軸索輸送されたという報告はなく、新たな知見です。

さらに研究を進め、この神経障害モデルラットの海馬において、サポシンCのN末端配列ペプチド（PS18）がKAによる神経障害を軽減することを報告しました<sup>3)</sup>。

KA注射後ラットの主にパルブアルブミン(PV)陽性介在ニューロンの軸索においてPSの増加が認められました。この時PSはシナプスから分泌型PSとして分泌されており、神経細胞は海馬の錐体ニューロンの周囲にPSを分泌し、KA神経毒性からそれらを保護していました<sup>4)</sup>。

以上の研究経過を模式図にまとめました(図1)。ラットへのKA全身投与による神経障害は海馬で特に強く、PSの増加も認められました。分泌型PSの増加は脈絡叢の他、錐体ニューロン周辺のPV陽性GABA作動性抑制性介在ニューロンに認められています。さらにその介在ニューロンの軸索でPSの増加が認められており、軸索輸送されたPSが海馬錐体ニューロンに対し神経保護作用を発揮することが示唆されています。



【図1】パルブアルブミン陽性介在ニューロンの軸索で分泌型プロサポシンが増加し、神経毒性から錐体ニューロンと介在ニューロンを保護している。

【腫瘍随伴マクロファージ】

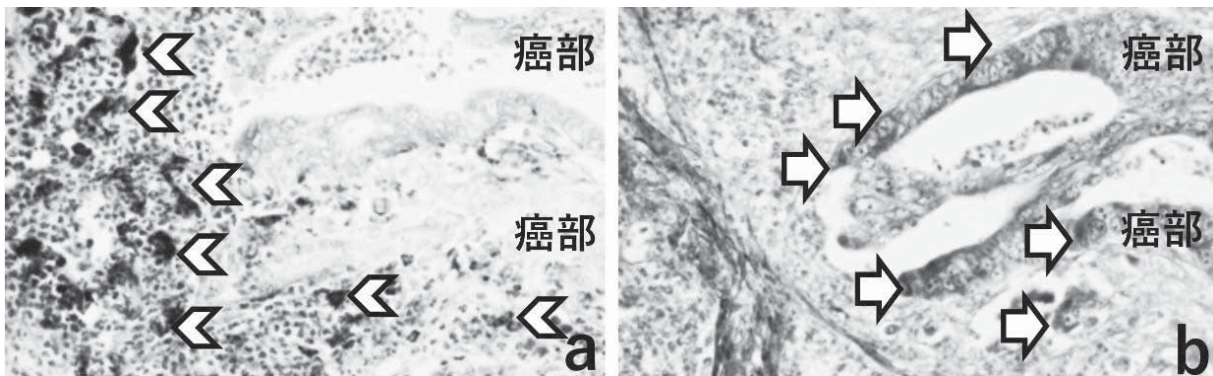
TAMs (Tumor-associated macrophages) は腫瘍に随伴して見られるマクロファージであり、腫瘍に対して成長促進 (腫大, 転移, 血管新生) と抑制の相反する報告があります。すなわち, TAMs は肺癌, 卵巣癌, グリオーマ等では患者の予後を悪くし, 大腸癌や胃癌では予後を良くするとの報告がありますが, 癌によっては一定の傾向を示しません。また TAMs は, 多くの成長因子やサイトカイン等を分泌していると考えられていますが, それらが癌の予後決定にどのように関わっているのか, 未だ定説はありません。

【大腸癌における TAMs と PS】

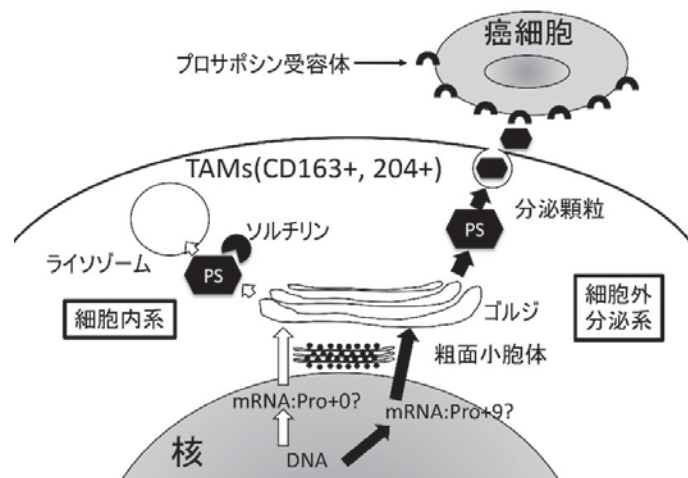
大腸癌の病理組織標本の免疫染色によって, 悪性度の高い症例 (16%) に TAMs の存在を検出し, その全てで TAMs に PS, 大腸癌細胞に PS 受容体が強陽性でした (図2)。この結果から PS は TAMs から分泌され, 悪性度の高い大腸癌細胞はその受容体を持っていることが示唆され, 従来の大腸癌抑制ではなく, 大腸癌増殖・伸展に TAMs と PS が関与している可能性が示唆されました。

これまでの PS 研究から考えられる TAMs 内の PS の発現シグナルを示します (図3)。PS の発現シグナルには細胞内系 (白矢印) と細胞外分泌系 (黒矢印) があり, そのソーティング機構は未解明です。

大腸癌周囲の TAMs から PS が放出され, 大腸癌細胞が受容体により PS 刺激を受け, 癌が増殖や浸潤するという機構が明らかとなれば, 悪性度の高い大腸癌以外の他の悪性腫瘍の進展機構の研究にも応用できるのみならず, 予後の診断・治療にも役立ち, 社会的にも大きな貢献が出来ると考えます。



【図2】 TAMs 陽性大腸癌組織。a: プロサポシン陽性反応を示す TAMs。b: 浸潤する癌細胞に受容体陽性反応がある。



【図3】 腫瘍随伴マクロファージ内のプロサポシンの発現シグナル。細胞内系 (白矢印) と細胞外分泌系 (黒矢印) がある。

【終わりに】

ここで紹介した研究, また松山大学大学院医療薬学研究科, 愛媛大学医学部との共同研究に興味がある先生がおられましたらお気軽にお声掛けください。

今後ともよろしく申し上げます。

【参考文献】

- 1) Gao Hui-ling, Li Cheng, Nabeka H\*, Shimokawa T, Kobayashi N, Saito S, Wang Zhan-You, Cao Ya-ming, Matsuda S. Decrease in prosaposin in the dystrophic mdx mouse brain. PLoS One, 8(11) :e80032, 2013
- 2) Nabeka H, Uematsu K, Takechi H, Shimokawa T, Yamamiya K, Li C, Doihara T, Saito S, Kobayashi N, Matsuda S, Prosaposin overexpression following kainic acid-induced neurotoxicity. PLoS One 9(12) : e110534, 2014
- 3) Nabeka H, Shimokawa T, Doihara T, Saito S, Wakisaka H, Hamada F, Kobayashi N, Matsuda S. A prosaposin- derived peptide alleviates kainic acid-induced brain injury. PLoS One 10(5) :e0126856, 2015
- 4) Nabeka H, Saito S, Li X, Shimokawa T, Md. Khan MSI, Yamamiya K, Kawabe S, Doihara T, Hamada F, Kobayashi N, Matsuda S. Interneurons secrete prosaposin, a neurotrophic factor, to attenuate kainic acid-induced neurotoxicity. IBRO Reports 3:17-32, 2017



神経障害性疼痛治療剤 [錠:薬価基準収載] [OD錠:薬価基準未収載]

**タリージェ<sup>®</sup>錠** 2.5mg・5mg  
**OD錠** 10mg・15mg

一般名: ミロガバリンベシル酸塩 (Mirogabalin Besilate)  
処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

**OD錠  
発売  
準備中**

「効能又は効果」、「用法及び用量」、「警告・禁忌を含む注意事項等情報」等の詳細については、電子添文等をご参照ください。

製造販売元 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)  
**第一三共株式会社**  
Daichi-Sankyo 東京都中央区日本橋本町3-5-1

2022年12月作成