



結膜リンパ腫における病態進行のメカニズムを解明

—治療薬開発に貢献—

研究成果のポイント

- ・（プロ）レニン受容体^{注1)}及びレニン・アンジオテンシン系^{注2)}が、結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫^{注3)}の病態を制御する重要な分子であることを突き止めた。
- ・（プロ）レニン受容体及びレニン・アンジオテンシン系が、創薬における分子ターゲットとして有望であることを明らかにした。

研究成果の概要

結膜は眼球表面を覆う組織であり、外界からの病原体を最初に防御するところです。この防御機構は結膜リンパ組織が担う免疫機構であり、病原体が侵入するとリンパ球の一種である B 細胞、T 細胞や、樹状細胞が動きだします。

結膜にできるガンである結膜リンパ腫に最も多くみられる組織型は、^{せつがいせいろうぼうへんえんたい}節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫で、非ホジキン B 細胞性リンパ腫^{注4)}の 7% でみられます。

北海道大学医学研究科眼科学分野の石田 晋教授、神田敦宏特任講師らの研究チームが、本研究で、結膜節外辺縁帯 B 細胞性リンパ腫の線維化・転移に、組織レニン・アンジオテンシン系が関与し、さらにその上流に位置する（プロ）レニン受容体が重要な鍵分子であることを、ヒト組織において初めて明らかにしました。本研究成果は、新規薬物治療のターゲットを明らかにした点で、今後の創薬研究に大きく貢献することが期待されます。

なお、本研究は文部科学省先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム「未来創薬・医療イノベーション拠点形成」（北海道大学）の一環として行われました。

論文発表の概要

研究論文名：Involvement of the Receptor-Associated Prorenin System in the Pathogenesis of Human Conjunctival Lymphoma（結膜リンパ腫における受容体結合プロレニン系の関与）

著者：石塚タンエルダ、神田敦宏、加瀬 諭、野田航介、石田 晋（北海道大学大学院医学研究科眼科学分野）

公表雑誌：Investigative Ophthalmology & Visual Science（眼科の専門誌）

公表日：米国東部時間 2014 年 12 月 11 日（木）

研究成果の概要

(背景)

現在、結膜リンパ腫の治療法は放射線療法、化学療法、外科手術が主です。放射線療法と化学療法ではその効果は明らかですが、副作用の面で大きな問題があります。また、手術による病巣部分の摘出を行っても再発する症例もあり、患者さんの負担・医療費の削減などを考慮すると、結膜リンパ腫に対する治療薬の開発は重要です。

これまでの研究で、レニン・アンジオテンシン系 (RAS) を抑制することで、腫瘍の増殖や転移が効果的に抑制されることが複数の実験モデルや臨床研究で示されています。

石田教授ら研究チームはこれまでに、組織 RAS 及び (プロ) レニン受容体 [(P)RR] が、眼組織の炎症や血管新生の上流で網膜疾患の分子病態を制御していることを動物モデルで示し、受容体結合プロレニン系 (receptor-associated prorenin system: RAPS) という新たな病態概念を提唱してきました。

本臨床研究では、これまでに外科的に切除した結膜のリンパ腫組織における RAPS や RAS 関連分子の発現の解析を行い、結膜リンパ腫の病態形成にどのように関与しているかを検討しました。結膜リンパ腫における RAPS/RAS の役割を明らかにすることで、これまでとは異なった視点からの新たな治療法の開発に結び付く可能性があります。

(研究手法)

北海道大学病院眼科を受診の結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫患者さんから手術時に切除した組織の (P)RR 及び組織 RAS と病態関連分子の発現を調べるため、遺伝子発現解析・免疫組織染色法などを行いました。また、培養ヒト B リンパ球細胞を用いて、さらに詳細な解析を行いました。

(研究成果)

石田教授らの研究チームは、結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫組織に広がっている異型 B リンパ球に (P)RR 及びアンジオテンシン II タイプ 1 受容体 (AT1R) をはじめとする RAPS/RAS 関連分子が発現していることを、遺伝子発現・タンパク質発現レベルで明らかにしました。また、同様に培養ヒト B リンパ球細胞においても、RAPS/RAS 関連分子の発現が確認されました。そして、その培養ヒト B リンパ球細胞をプロレニンまたはアンジオテンシン II で刺激し、様々な遺伝子発現の変化を解析しました。

その結果、プロレニンでは血管新生や細胞増殖に関与する線維芽細胞増殖因子-2 (FGF-2) が、アンジオテンシン II ではがん細胞の浸潤・転移に深く関与するマトリックスメタロプロテアーゼ 2 (MMP-2) や-9 などの遺伝子発現量が、未処理群に比べ明らかに増加していました。また、結膜節外辺縁帯 B 細胞性リンパ腫組織においても (P)RR と FGF-2, AT1R と MMP-2 などが同じ場所に偏在していることが確認されました。これらのことから、RAPS/RAS の活性化は、結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫における病態形成、さらには疾患の進行に関与する重要な分子であることが示唆されました。

(今後への期待)

結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫における RAPS 及び RAS の病態メカニズムの解明は、疾患発症の原因・進行解明に繋がる可能性があります。また、それら分子を新規薬物治療のターゲットとして、今後の創薬研究において大きく貢献することが期待されます。今後は、まず、すでに臨床応用されている RAS 抑制薬を用いた治療の適応を検討する予定です。

本研究は、文部科学省 先端融合領域イノベーション創出拠点形成プログラム補助金により実施されました。

お問い合わせ先

北海道大学 未来創薬・医療イノベーション推進室 広報担当 和田

TEL : 011-706-7798 FAX : 011-706-7799 E-mail : innovation@cris.hokudai.ac.jp

ホームページ : <http://www.cris.hokudai.ac.jp/cris/innovahome/index.html>

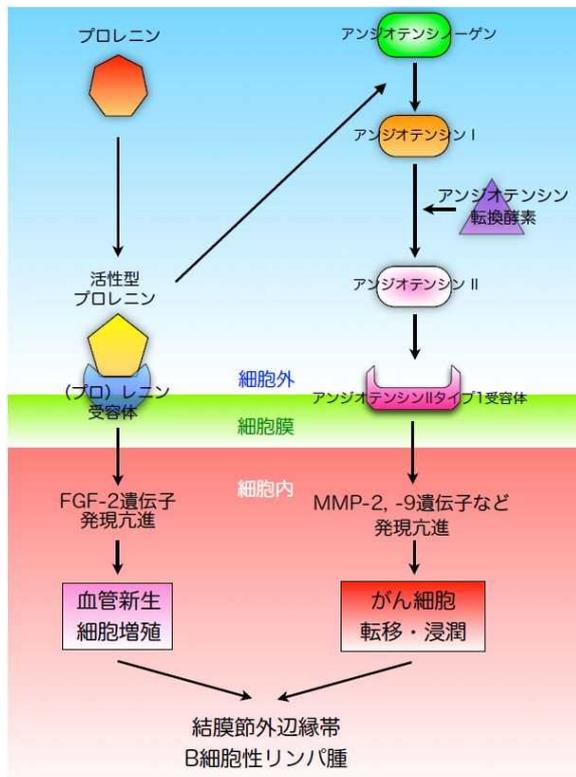
【用語解説】

注1) (プロ) レニン受容体 : 全身の臓器に分布していて、プロレニンと結合することで、受容体自身の活性化とレニン・アンジオテンシン系を亢進させる働きがある。

注2) レニン・アンジオテンシン系 (RAS) : 血圧の制御機構のひとつで、タンパク質を分解する酵素と血圧を調整する系からなり、腎臓から生成されている。

注3) 節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫^{せつがいせいりょうほうへんえんたい} : 結膜や涙腺などの眼周囲組織に発生するリンパ腫の大半を占め、一般的な眼球内に生じるリンパ腫と比べると予後は良好だが、眼付属器においては比較的頻度の高い悪性リンパ腫。

注4) 非ホジキン B 細胞性リンパ腫 : 悪性リンパ腫で、全身のリンパ組織内の細胞が悪性化していく。



結膜節外性濾胞辺縁帯 B 細胞性リンパ腫における受容体結合プロレニン系の図

RAS の活性化により FGF-2 や MMP-2 などの遺伝子発現が亢進して、病巣部における異型 B 細胞の細胞増殖や転移などに関与している。