

腫瘍血管新生抑制の新たな標的となりうるレセプターチロシンキナーゼ「Axl」

神山 洋

腫瘍細胞が血管新生を誘導するために産生する VEGF などの増殖因子は、血管内皮細胞の受容体に結合することで受容体のダイマー化と細胞内チロシンキナーゼドメインの自己リン酸化を引き起こす。それにより、血管内皮細胞における血管新生シグナル伝達が賦活される。その結果として起こる血管内皮細胞の migration 及び tube formation などは、腫瘍血管新生において重要であると考えられており、VEGF によって誘導されるシグナル経路の阻害は血管新生を抑制することにおいて非常に重要な過程だと考えられている。

今回、著者らは、レトロウイルスと cDNA ライブラリを用いて血管内皮細胞の migration を制御する遺伝子スクリーニングを行った。その結果、レセプターチロシンキナーゼ「Axl」に注目し、Axl のシグナル系を腫瘍血管新生抑制の新たな標的として位置づけているため紹介する。

紹介論文

Multiple roles for the receptor tyrosine kinase Axl in tumor formation.

Sacha J. Holland, Mark J. Powell, Christian Franci, et al.,

Rigel, Inc., South San Francisco, California and University of Michigan School of Dentistry, Ann Arbor Michigan.

Cancer Res. 65, 9294-9303, 2005.

要旨

細胞の migration は、細胞間相互作用のために必要な過程である反面、腫瘍増殖における原因の一つでもある。著者らは、血管内皮細胞の migration を制御する遺伝子を探索するスクリーニング系を開発し、レセプターチロシンキナーゼ「Axl」を migration 制御の標的の一つと特定した。活性評価においては、Axl を siRNA でノックダウンした細胞で、血管内皮細胞の migration, proliferation, tube formation を抑制した。さらに、動物実験でも腫瘍組織の血管密度を減少させ、腫瘍の増殖抑制効果が見られた。したがって、Axl は腫瘍増殖に影響を与えるレベルで血管新生に関与しており、低分子化合物を用いた Axl シグナル阻害剤の開発は、腫瘍血管新生抑制剤の発展に繋がるであろうと報告している。

参考文献

M. Gallicchio, et al., Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated endothelial cell activation by Axl tyrosine kinase receptor. Blood, 105, 1970-1976, 2005.

