

Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumor growth and provide diagnostic biomarkers

Skog J, Würdinger T, van Rijn S, Meijer DH, Gainche L, Sena-Esteves M, Curry WT Jr, Carter BS, Krichevsky AM, Breakefield XO

Nat Cell Biol 10 : 1470-1476, 2008

Microvesicle は細胞膜から分泌され、その内容物を他の細胞に輸送する働きがある 50 ~ 500 nm の小胞である。この microvesicle は細胞周囲の微小環境を修飾することにより腫瘍細胞の増殖を促進することが知られているが、本論文では glioblastoma (GBM) 細胞での microvesicle の働きを明らかにした。まず primary culture した GBM 細胞の表面に電子顕微鏡を用いて microvesicle の存在を明らかに

し、microvesicle にも RNA が含まれているのを確認した。その発現パターンを解析したところ血管新生、細胞増殖、細胞浸潤などに関する遺伝子群の発現が GBM 細胞より 5 倍以上高かった。また microvesicle は強い血管新生誘導能を持つことを証明し、実際に angiogenin, IL-6, IL-8 などの血管新生に関与する遺伝子が microvesicle において強く発現されていた。さらに microvesicle はコントロールと比較して有意に GBM 培養細胞の増殖を促進した。次にバイオマーカーとして意義を検討するために、EGFR の変異体である EGFRvIII の発現に着目し、血液中に分泌された microvesicle の RNA で解析を行った。EGFRvIII は腫瘍組織では 30 例中 14 例で検出でき、患者血液中の microvesicle の解析では 25 人中 7 人で EGFRvIII の発現が検出できた。一方、30 人の健常人の血液 microvesicle からは EGFRvIII の発現は 1 例も確認できなかった。これは将来的に血液検査を通して GBM の遺伝子診断の可能性を示すものである。

【コメント】 本論文は GBM における microvesicle の意義を初めて明らかにした研究であり、今後の応用が期待できる。

.....

Sensitive detection of human cytomegalovirus in tumors and peripheral blood of patients diagnosed with glioblastoma

Mitchell DA, Xie W, Schmittling R, Learn C, Friedman A, McLendon RE, Sampson JH

Neuro Oncol 10 : 10-18, 2008

Glioblastoma (GBM) におけるサイトメガロウイルス (HCMV) の関与については未だ結論が出ていない。そこで GBM 患者の組織と血液から HCMV が検出できるかを検討した。方法としては免疫染色、*in situ* hybridization、ゲノム DNA を増幅する PCR 法を用いた。その結果、免疫染色では 45 例中 42 例 (93%) で検出でき、*in situ* hybridization では 16 例中全例で、PCR 法では 34 例中 21

例 (62%) で HCMV ゲノム DNA を検出できた。また、腫瘍摘出時に採血ができた 20 例では 16 例 (80%) で血液中から PCR 法でウイルスゲノムを検出できた。一方、17 人の健常人コントロール群と GBM 以外での開頭術を受けた群の血液からは 1 例も検出できなかった。本研究の結果は HCMV が GBM 患者特異的に認められたことから、HCMV と GBM の関与を強く示すものである。

【コメント】 いくつかのグループから同様の報告があり、HCMV の GBM への関与を支持する報告が増えているが、ごく最近 Charles Cobbs らは HCMV が Platelet-derived growth factor- α receptor (PDGFR α) を使って細胞に感染し、PI3K などのシグナル伝達系を活性化することを明らかにした (Nature 455 : 391-395, 2008)。GBM のウイルス性発癌については以前から SV40, JC ウイルスなどの関与が報告はされていたが、今回 HCMV の関与が示唆されたことで、今後の研究次第では GBM の血液診断やワクチン療法開発などの可能性が期待できるかも知れない。

(吉本幸司 九州大学医学部脳神経外科)