

## 第219回 原医研セミナーのご案内

下記のとおりセミナーを開催致します。多数ご参集下さい。

### 記

日 時：平成30年 12月6日（木）午後1時～

場 所：原医研研究棟3階セミナー室

演 題：脂肪肉腫における新規治療標的の同定の試み

講 師：腫瘍外科研究分野(病院) 助教 見前 隆洋 先生

脂肪肉腫は化学療法および放射線療法に対する強い抵抗性により不完全切除例、非切除例では非常に予後が悪く、新規治療標的の同定および治療開発が急務である。脂肪肉腫の代表的な組織型に、高分化型脂肪肉腫 (well differentiated liposarcoma, WDL) と、その悪性進展型である脱分化型脂肪肉腫 (de-differentiated liposarcoma,DDL) があり、いずれも染色体 12 番目 q13-15 部位の遺伝子増幅を認める。その悪性進展の機序を明らかとすることによる新規治療標的の同定を試みている。

ヒト手術検体から得られた WDL, DDL, 正常脂肪組織を用いて WDL や正常脂肪組織よりも DDL で高発現を示す遺伝子に注目した (DNA マイクロアレイ, U133A)。候補遺伝子の中から転写因子に絞り、脂肪肉腫の予後と有意に相関が認められた間葉系転写因子に注目した。その発現抑制により脂肪肉腫細胞株はその増殖能の低下とアポトーシス率の上昇が認められたことから、この間葉系転写因子は脂肪肉腫の生存に重要な転写因子と考えられた。次に間葉系転写因子の標的分子を同定すべく、脂肪肉腫細胞において間葉系転写因子の発現抑制を行い、抑制されていない細胞と比較して有意に発現が低下している遺伝子に注目した。そのトップ分子は、間葉系転写因子の発現抑制/強制発現に伴い遺伝子発現が抑制/上昇が認められた。さらに ChIP アッセイと luciferase アッセイにより間葉系転写因子が標的分泌蛋白を直接的に転写制御していることが分かった。

標的分泌蛋白は脂肪細胞や骨格筋細胞においてミトコンドリア呼吸や脂肪酸酸化に関与していることが知られている。そこで、間葉系転写因子/ 標的分泌蛋白経路が脂肪肉腫において上記を亢進させることにより酸化リン酸化優位に ATP 産生を行い、活性酸素 ROS を抑制することで腫瘍細胞の生存において有利な状況をもたらす仮説を立てた。これを証明すべく脂肪肉腫細胞において間葉系転写因子の発現を抑制させたところ、細胞内 ATP レベルの有意な低下が認められ、さらにミトコンドリア呼吸の抑制および ROS レベルの上昇が認められた。

以上より、間葉系転写因子は脂肪肉腫細胞において脂肪酸化を用いた酸化リン酸化優位な表現型に変化させると考えられた。今後はさらに上記現象における標的分泌蛋白の役割も含めて脂肪肉腫におけるがん代謝制御機構を明らかとしていく。

連絡先：広島大学原爆放射線医科学研究所  
腫瘍外科研究分野 (内線 4576、3654)

広島大学霞地区運営支援部総務グループ  
082-257-1611 (内線 6532)