



本件の報道解禁につきましては、令和元年  
5月10日(金)18時以降にお願いいたしま  
す。

令和元年5月9日

脂肪肉腫の悪性度を決定するメカニズムを解明  
～分泌タンパク TIMP-4 と TIMP-1 によるがん促進因子 YAP/TAZ の制御～

【本研究成果のポイント】

- 軟部組織（注1）で最もよく発生するがんである脂肪肉腫において、その病症の進退に大きく関係する YAP/TAZ の活性化メカニズムは解明されていませんでした。
- 高分化型脂肪肉腫（予後良好）において TIMP-4 はがん促進因子である YAP/TAZ を不活性化し、脱分化型脂肪肉腫（予後不良）において TIMP-1 は YAP/TAZ を活性化することで、細胞の増殖・遊走を亢進させ、予後不良に導くことを明らかにしました。
- 本研究により、TIMP-4/TIMP-1 が制御する YAP/TAZ シグナル経路を標的とした新しい脂肪肉腫の診断・治療法開発の可能性を見出しました。

【概要】

脂肪肉腫は軟部組織で最もよく生じるがんです。予後の良好な高分化型と、予後が不良な脱分化型があります。特に脱分化型の脂肪肉腫において、がん促進因子である YAP/TAZ（注2）は異常に活性化し、細胞の増殖に大きく寄与しています。

これまでの研究において、TIMP-1（注3）が YAP/TAZ を様々ながんでは活性化させる機構を解明されていますが、脂肪肉腫における TIMP-1 の詳細な役割は明らかになっていませんでした。

広島大学大学院医歯薬保健学研究科（2019年4月1日から医系科学研究科） 口腔顎顔面病理病態学研究室（高田 隆教授（現・名誉教授））の安藤俊範特任助教を中心とした研究チーム（論文投稿時）は、高分化型脂肪肉腫は TIMP-4（注4）を高発現して YAP/TAZ を抑制し、一方、脱分化型脂肪肉腫（予後不良）は TIMP-1 を高発現して YAP/TAZ を活性化していることを明らかにしました。

本研究の成果により、今後、TIMP-1 および TIMP-4 が制御する YAP/TAZ 経路を指標とした新しい脂肪肉腫の診断・治療法開発の可能性を見出しました。

本研究成果は、ロンドン時間の2019年5月10日午前10時（日本時間の2019年5月10日午後6時）「Carcinogenesis」オンライン版に掲載されました。

【発表論文】

- 掲載雑誌：Carcinogenesis
- 論文題目：The transition of tissue inhibitor of metalloproteinases from -4 to -1 induces aggressive behavior and poor patient survival in dedifferentiated liposarcoma via YAP/TAZ activation
- 著者：Madhu Shrestha, Toshinori Ando, Chea Chanbora, Shinnichi Sakamoto, Takashi Nishisaka, Ikuko Ogawa, Mutsumi Miyauchi, Takashi Takata\*

\*Corresponding author（責任著者）

●DOI: 10.1093/carcin/bgz023

## 【背景】

脂肪肉腫は軟部組織で最も好発するがんです。脂肪細胞を由来として発生し、腫瘍細胞が脂肪細胞に類似していれば高分化型（類似性が高い）、類似性が低い場合は脱分化型（類似性が低い）に分類されます。脱分化型は高分化型に比べ、増殖能、転移能が高く、患者の予後も不良です。

YAP/TAZ は、転写因子と結合して増殖関連遺伝子の転写を促進し（転写共役因子としての働き）、細胞の増殖能を亢進させるがん促進因子です。YAP/TAZ はリン酸化されることで細胞質内に局在あるいは分解されます（不活性化状態）。一方、リン酸化が低下すると、YAP/TAZ は核内に移行し（活性化状態）、増殖を亢進させます。

本研究チームは以前、分泌蛋白である TIMP-1 が受容体である CD63 および Integrin  $\beta$  1 と複合体を形成し、様々な腫瘍において YAP/TAZ を活性化させることを明らかにしました。しかし個々のがんにおける TIMP-1-YAP/TAZ 経路の詳細な役割は明らかになっていませんでした。一方、TIMP-4 は TIMP-1 と同じく TIMP family の分泌蛋白であり、正常脂肪組織に高発現しています。そこで脂肪組織由来である脂肪肉腫においても TIMP-4 が何らかの役割、特に YAP/TAZ に関与するのではないかと考えました。したがって本研究では脂肪肉腫における TIMP-1 および TIMP-4 の YAP/TAZ 制御機構を解明することとしました。

## 【研究成果の内容】

TIMP-1 および TIMP-4 の発現を脂肪肉腫のデータベースを用いて解析したところ、高分化型脂肪肉腫（予後良好）では TIMP-4 の発現が高く、脱分化型脂肪肉腫（予後不良）では TIMP-1 の発現が高いことが明らかになりました。

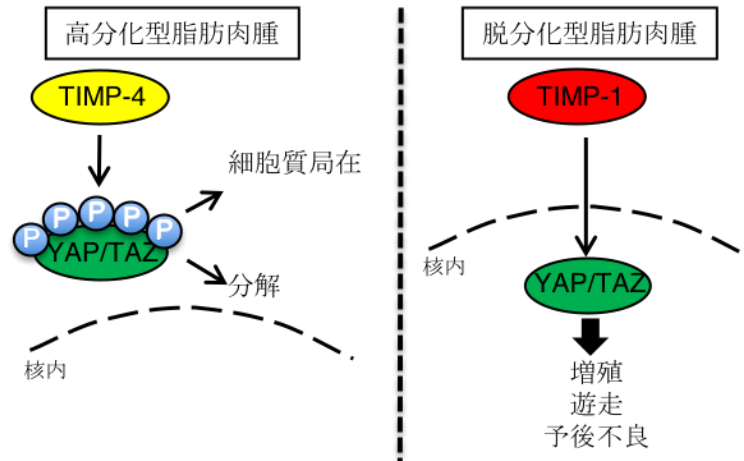
脂肪肉腫の細胞株においても、高分化型では TIMP-4 の発現が高く YAP/TAZ は不活性化しており、脱分化型では TIMP-1 の発現が高く YAP/TAZ は活性化していました。

脱分化型脂肪肉腫細胞にて TIMP-1 の発現を抑制すると、YAP/TAZ の抑制を介して増殖能、遊走能が低下しました。また高分化型脂肪肉腫細胞にて TIMP-1 を強制発現すると、YAP/TAZ は活性化して増殖能、遊走能が亢進しました。

一方、高分化型脂肪肉腫細胞にて TIMP-4 の発現を抑制すると、YAP/TAZ の活性化とともに増殖能、遊走能が亢進しました。脱分化型脂肪肉腫細胞にて TIMP-4 を強制発現すると YAP/TAZ が不活性化し、増殖能、遊走能が低下しました。

本研究により、脂肪肉腫が高分化型から脱分化型へ移行する際に、TIMP-4 高発現から TIMP-1 高発現へと変化するとともに、YAP/TAZ が活性化することで細胞の増殖・遊走が亢進して患者の予後不良へとつながることが明らかになりました（図参照）。

## 【図】 脂肪肉腫における TIMP-1/TIMP-4 による YAP/TAZ 活性化機構



高分化型脂肪肉腫では TIMP-4 の発現が高く、YAP/TAZ はリン酸化されることで細胞質に局在あるいは分解されることで不活性化している。一方、脱分化型脂肪肉腫では TIMP-1 の発現が高く、YAP/TAZ が活性化することで細胞の増殖・遊走が亢進し、予後不良に寄与している。

### 【今後の展開】

脂肪肉腫が高分化型から脱分化型へ移行する際、TIMP-4 から TIMP-1 へ発現量が変化することが YAP/TAZ の活性化を導くことが明らかになりました。脂肪肉腫患者の血中や組織からバイオマーカーとして TIMP-1 あるいは TIMP-4 を解析し、TIMP-1 高発現の脂肪肉腫に対して TIMP-1/TIMP-4-YAP/TAZ シグナル経路を標的とした治療応用の可能性が期待されます。

### 【用語解説】

(注 1) 体を構成する組織のうち骨組織や臓器を除いた部分。脂肪組織、筋組織、線維性結合組織、血管などが含まれる。

(注 2) YAP/TAZ (Yes-associated protein および transcriptional co-activator with PDZ binding motif)

がん抑制シグナル伝達経路である Hippo-pathway のエフェクター因子であり、転写共役因子として働く。TAZ は YAP の paralogue である。増殖関連遺伝子の転写を行い、細胞増殖において中心的役割を担っている。

(注 3) TIMP-1 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-1)

TIMP family (TIMP-1~4) の一つであり、分泌タンパク質である。以前の研究で、YAP/TAZ を活性化させることが明らかになっている。

(注 4) TIMP-4 (Tissue inhibitor of metalloproteinase-4)

TIMP family (TIMP-1~4) の一つであり、分泌タンパク質である。正常脂肪組織にて高発現を示す。

**【研究支援】**

本研究の遂行にあたり、文部科学省・JSPS 科研費 JP25293373、JP16H05503 の助成を受けました。

**【お問い合わせ先】**

広島大学大学院医系科学研究科

特任助教 安藤 俊範

Tel: 082-257-5632 (可能な限りE-mailへご連絡お願いします)

E-mail: toando@ucsd.edu

発信枚数: A4版 4枚 (本票含む)