

見前 隆洋

Memorial Sloan Kettering Cancer Center

脂肪肉腫における新規治療標的分子同定および機能解析

本研究対象の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である高分化型脂肪肉腫 (well differentiated liposarcoma, WDLS) と、その悪性進展型である脱分化型脂肪肉腫 (de-differentiated liposarcoma, DDLS) において間葉系転写因子/ 標的分泌蛋白の経路が、悪性度および癌の進展の促進因子であること、またこの経路の遮断が有効な標的治療となりうることを示唆するデータを研究前段階として得ていた。これを踏まえ以下の研究を進めてきた。

#### 1- 脂肪肉腫のモデルシステムの構築

WDLS および DDLS は染色体 12 番目 q13-15 部位の遺伝子増幅を認め、その部位に位置する CDK4 と MDM2 が主要ながん遺伝子として働いている。この遺伝子変化を反映したモデル系は未だ構築されていない。ヒト脂肪組織より単離された mesenchymal stem cell (MSC) に CDK4 および MDM2 を強制発現させたところ、細胞増殖と脂肪分化亢進が確認され、WDLS を反映していることが示唆された。一方で、MSC に SV40 (small T + large T) を強制発現させた系も作製し、いずれの系も免疫不全マウスの皮下注入によるモデル構築を試みたが、長期経過後も腫瘍形成が認められなかった。そこでいずれの系にもヒトテロメラーゼの強制発現を追加した。SV40 強制発現の MSC を用いて同所性に免疫不全マウスの後腹膜脂肪組織へ注入し、腫瘍形成有無に関して現在経過観察中である。また、CDK4 および MDM2 を強制発現させた系においても同様に後腹膜脂肪組織への注入、経過観察を予定している。

#### 2- 間葉系転写因子/ 標的分泌蛋白によるがん代謝制御機構の解明

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的リン酸化優位に 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た。ミトコンドリア呼吸および ROS レベルに関しては現在検索中である。さらにヒト MSC に CDK4 および MDM2 を強制発現させた系に間葉系転写因子を発現させたところ、脂肪分化、脂肪合成のみならず脂肪分解、脂肪酸酸化の亢進が示唆された。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的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。