様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　元 年　 ６ 月　 ４ 日現在

機関番号：１７７０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2016～2018
課題番号：１６Ｋ１０８６８

研究課題名（和文）Undifferentiated pleomorphic sarcoma治療開発

研究課題名（英文）Development of new treatment for undifferentiated pleomorphic sarcoma

研究代表者
泉　俊彦（Izumi, Toshihiko）

鹿児島大学・医歯学総合研究科・客員研究員

研究者番号：７０７６８７６２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,600,000円

研究成果の概要（和文）：HDAC阻害剤はエピジェネティックに遺伝子発現を制御する抗腫瘍薬である。未分化多型肉腫の細胞株及び患者臨床検体においてclass1 HDACsの発現上昇を認めた。LBH589は濃度依存性にUPS細胞株の増殖を抑制し、in vivoにおいても高い腫瘍増殖抑制効果を認めた。抗腫瘍効果はG2/M細胞周期停止と内因性アポトーシスの誘導によることが示された。HDAC阻害剤の下流でFOS-like antigen 1 (FOSL1)の発現が低下することが確認された。RNAiによるFOSL1のknockdownでは細胞増殖能は有意に低下した。UPSの治療に際し、FOSL1は有用な治療標的となる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義
未分化/未分類肉腫: undifferentiated pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma (UPS / MFH)は最も頻度の高い軟部肉腫であるが、有効な化学療法は未だ確立していない。日本でも難治性多発性骨髄腫の治療薬として認可されている、LBH589にUPS抑制効果があることを見出し、臨床応用可能と考える。また、LBH589の下流でFOS-like antigen 1 (FOSL1)がUPSの増殖を制御していることを見出した。FOSL1がUPSの分子標的治療として有望なことを示した。

研究成果の概要（英文）：Undifferentiated pleomorphic sarcoma (UPS) patients are treated with surgical resection and complementary radiotherapy. However, since standard chemotherapy has not been established, unresectable or metastatic cases result in a poor prognosis. In this study, we investigated the effects and mechanisms of an HDAC inhibitor, LBH589, in UPS cells. We confirmed that LBH589 exhibits antitumor activities in four human UPS cell lines. A xenograft model showed that LBH589 treatment suppressed tumor growth. FACS analysis showed that LBH589 induced apoptosis and G2/M cell cycle arrest. RNA microarray identified the FOS-like antigen 1 (FOSL1) gene as a downregulated gene in response to LBH589 in UPS cells. While knockdown of FOSL1 decreased UPS cell proliferation, overexpression induced cell proliferation. Our results show that LBH589 could be a promising chemotherapeutic agent in the treatment of UPS and downregulation of the FOSL1 gene could be the new olecular target of UPS treatment.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：整形外科　骨軟部腫瘍　未分化多型肉腫　UPS　LBH589

undifferentiated pleomorphic sarcoma/malignant fibrous histiocytoma (UPS/MFH) (

UPS

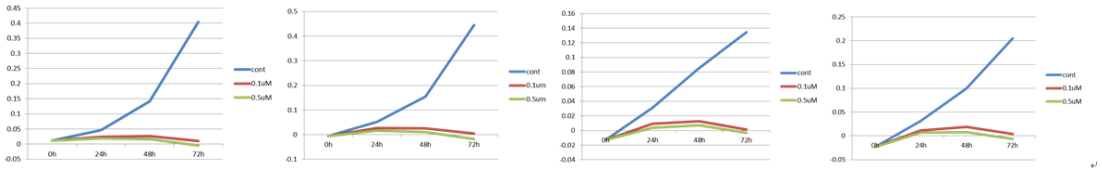
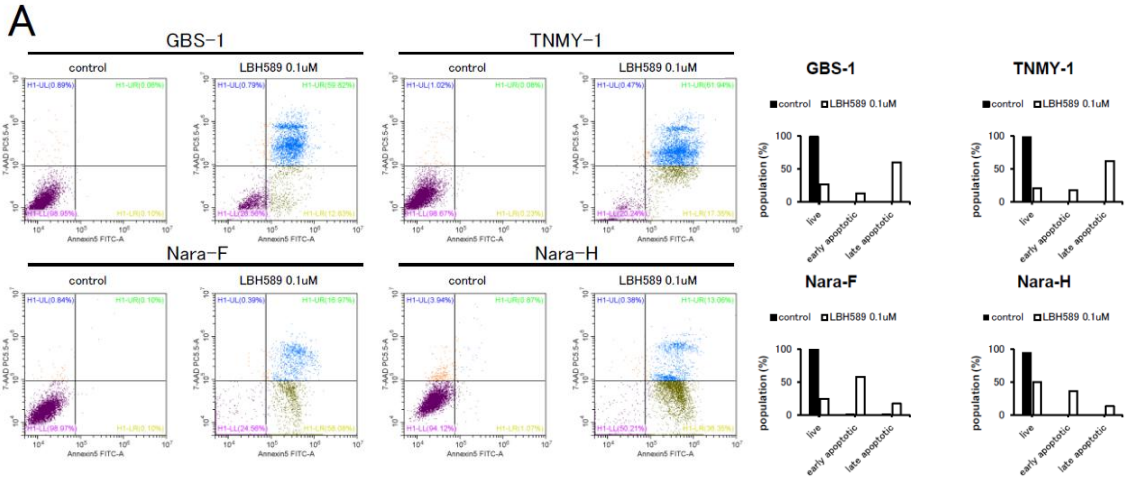


Fig. 1 TNMY-1 GBS-1 Nara-F Nara-H

LBH589



UPS HDAC

HDAC inhibitor

HDAC inhibitor LBH589

(1)UPS HDAC

(2)UPS LBH589 in vitro

(3)LBH589 in vivo

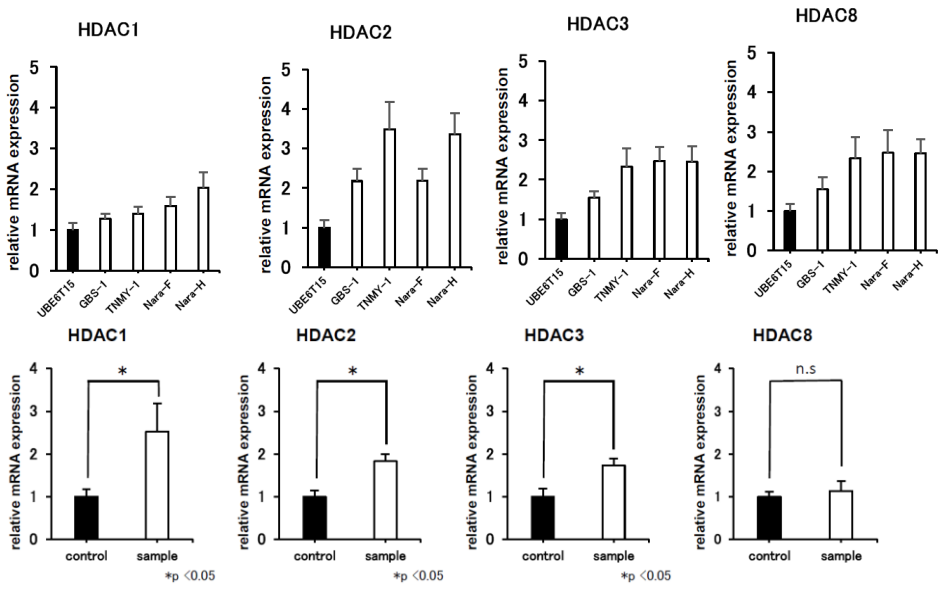
(4)LBH589

(1)UPS HDAC 50

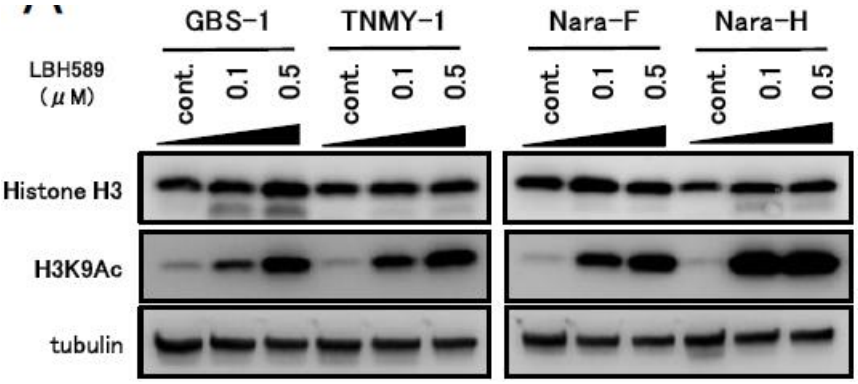
UPS (UBE6T15)

HDACs

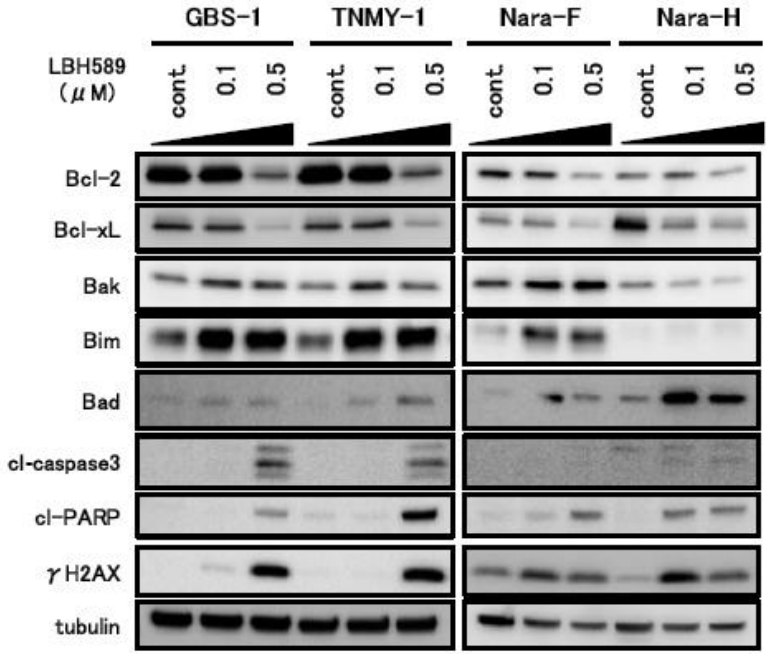
UPS HDAC



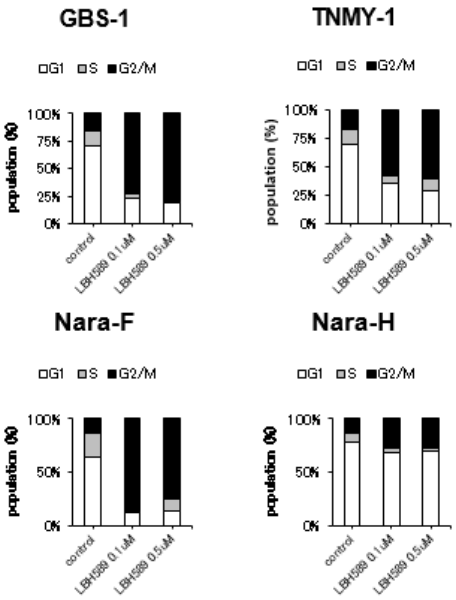
(2)UPS (PM□ LBH589 b□ in vitro bb0□
LBH589 bZ UPS (



(3)LBH589 Z UPS (ý b44G°

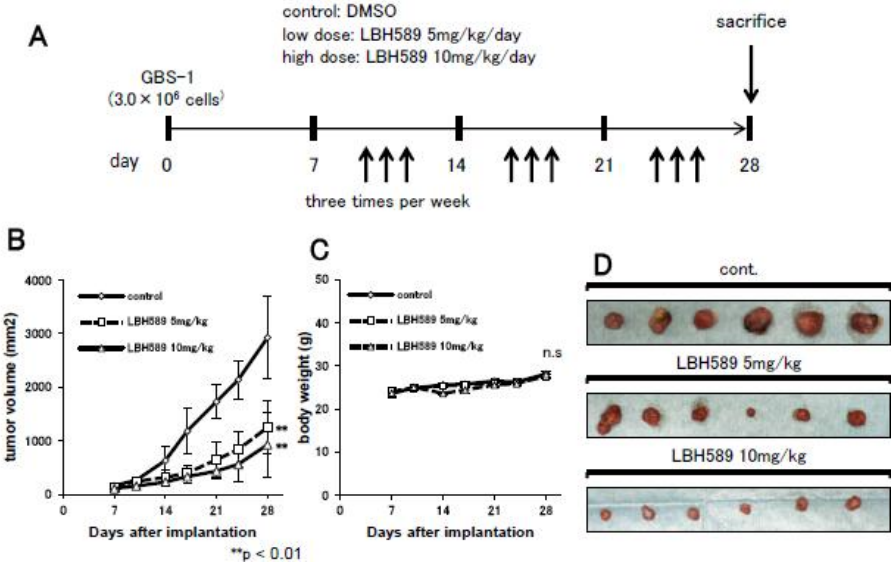


(4)(G2 arrest



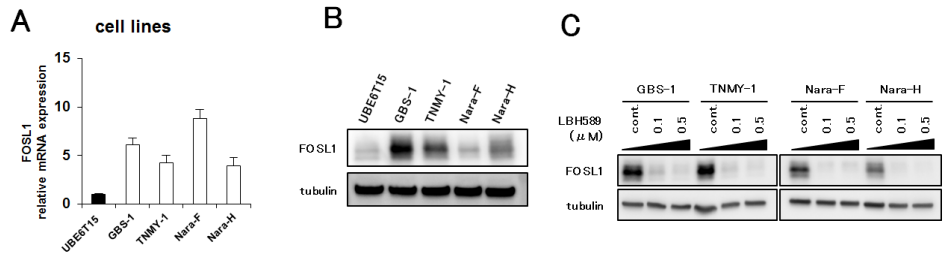
(5)LBH589 b in vivo bb0

LBH589 b UPS xenograft b

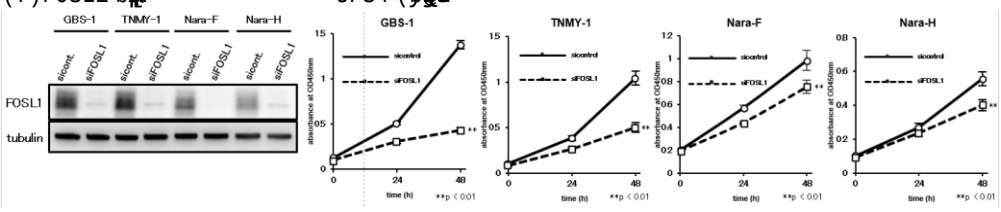


(6)LBH589 b

UPS (LBH589 8)Ý FOS-like antigen 1 (FOSL1)@



(7)FOSL1 b UPS4 (



UPS c HDAC 7 LBH589 LBH589 b FOSL1
c UPS

3
7 1 □
□ The histone deacetylase inhibitor LBH589 inhibits undifferentiated pleomorphic sarcoma growth via downregulation of FOS-like antigen 1.
Saitoh Y, Bureta C, Sasaki H, Nagano S, Maeda S, Furukawa T, Taniguchi N, Setoguchi T.
Mol Carcinog. 2019 Feb;58(2):234-246. & 1 6 ~

3 □
□ □ 33 g□
□ 2018

r □ □ Investigation of antitumor effect and mechanism of HDAC inhibitor LBH589 against undifferentiated pleomorphic sarcoma 51 g□
2018

s □ □ HDAC 7 □ LBH589 c FOSL1 b □
□ □ 77 □ 2018

0 □

0

0

Komiya Setsuro

Setoguchi Takao

30178371

40423727

Saitoh Yoshinobu