

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07687

研究課題名(和文) X染色体転座を伴う軟部肉腫特異的分子標的治療の開発

研究課題名(英文) Development of irregular X-chromosome inactivation-specific targeted therapy

研究代表者

伊藤 達男 (Ito, Tatsuo)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：80789123

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：X染色体遺伝子転座を伴う滑膜肉腫細胞株SYO-1に対して、分子標的薬であるBET抑制剤(試験薬A)の長期投与例での抗腫瘍増殖効果をノグラフトマウスモデルにて実施した。腫瘍径が10mmに到達した時点で試験薬Aの経口投与を2回/週で行い、経時的に腫瘍径を計測した。試験薬Aの経口投与(8mg/kg)および(10mg/kg)群にて有意な腫瘍縮小効果を確認した。また、試験薬A(10mg/kg群)で治療を行った場合に滑膜肉腫腫瘍組織より抽出したRNAに対して次世代シーケンシングにて遺伝子発現解析を行ったところ、長期治療群にてMYC標的因子の顕著な発現抑制が確認され、試験薬AによるMYC機能抑制が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

軟部腫瘍ガイドラインで推奨される既存の二次治療薬である pazopanib、trabectedin、eribulinはいずれも軟部腫瘍に対して一定の有効性は認めているものの、軟部腫瘍には非常に多くの組織型があることから滑膜肉腫に限定した有効性のエビデンスは不十分であり、進行・再発滑膜肉腫は未だ予後不良である。本研究開発では滑膜肉腫に特徴的な融合タンパク質である SS18-SSXを標的としてBET抑制剤の有効性が明らかになった。海外試験においてヒトでのBET抑制剤の安全性も既に確認されていることから、既存薬を代替する新規治療となることが期待される。

研究成果の概要(英文)：The anti-tumor growth effect of a molecularly targeted BET inhibitor (test drug A) against the synovial sarcoma cell line SYO-1 with X chromosome gene translocation was performed in a xenograft mouse model in long-term treatment cases. Oral administration of test drug A was committed twice/week when the tumor diameter reached 10 mm, and the tumor diameter was measured over time. Significant tumor reduction was observed in the (8 mg/kg) and (10 mg/kg) groups treated orally with test drug A. In addition, gene expression analysis of RNA extracted from synovial sarcoma tumor tissue by next-generation sequencing after treatment with test drug A (10 mg/kg group) showed marked suppression of MYC target factor expression in the long-term treatment group, suggesting suppression of MYC function by test drug A.

研究分野：分子遺伝学

キーワード：BET抑制剤 悪性軟部肉腫 X染色体転座

### 1. 研究開始当初の背景

滑膜肉腫はAYA 世代に発症する四肢の軟部組織から発生する悪性軟部腫瘍の一つで、悪性軟部腫瘍の 8～10%を占める希少がんである(図 1)。18 番染色体上の SS18 遺伝子と X 染色体上の SSX 遺伝子間の相互転座 t(X;18)(p11;q11)により生じる SS18-SSX 融合遺伝子がドライバー変異として同定されている。

滑膜肉腫に対する標準治療は軟部腫瘍のガイドラインに従って実施され、進行・再発例では一次治療、二次治療それぞれにおいて複数の治療薬が薬事承認を得ている。一方で軟部腫瘍には多くの組織型が存在しており、滑膜肉腫に限定した有効性のエビデンスは不十分である。また、進行、再発滑膜肉腫患者の 5 年生存率は 14～30%と未だ予後不良である。

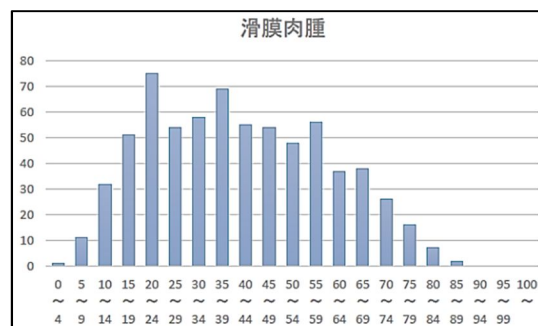


図 1. 滑膜肉腫の年齢分布 (軟部腫瘍診療ガイドライン 2020 より抜粋)

### 2. 研究の目的

滑膜肉腫特異的な融合タンパク質 SS18-SSX は転写、クロマチン制御を担うタンパク質との SS18 を介した相互作用と、SSX を介した転写抑制因子との相互作用の結果、生じた機能の不均衡が発がん性に関与していると考えられている<sup>3)</sup>(図 2)。

一方、プロモドメインタンパク質(BET)タンパク質はアセチル化したヒストンに選択的に結合する蛋白群であり、近年の報告で MYC の転写制御に関わることが注目されている。本研究計画で使用された BET 抑制剤は MYC を高発現する固形がん、血液がんを対象とした臨床試験が米国で実施されている。

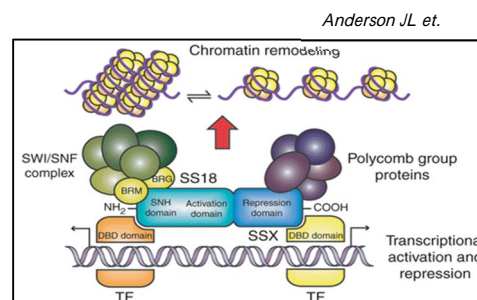


図 2: 滑膜肉腫関連タンパク質 SS18 及び SSX はクロマチン制御因子と相互作用する。

### 3. 研究の方法

当研究開発は、滑膜肉腫特有の SS18-SSX タンパク質が BET タンパク質との複合体を形成すること、BET 抑制剤でその下流の転写制御機構を抑制することによる抗腫瘍効果に着目し、BET 阻害剤の滑膜肉腫への実用化を目指す全臨床研究である。

本研究開発期間内で以下のことを実施した。

- in vitro 有効性評価試験
- in vivo 腫瘍増殖抑制効果評価試験
- 有効性バイオマーカー探索試験

### 4. 研究成果

BET 抑制剤での滑膜肉腫細胞株及び PDC(Patient-Derived Cell:検体由来細胞)、PDX(Patient-Derived Xenograft:由来細胞マウス移植モデル)にて強力な腫瘍増殖抑制効果を確認した(図3)。また、BET 抑制剤で治療を行った場合に滑膜肉腫腫瘍組織での MYC 標的因子の顕著な発現抑制が確認され、PLX2853 による MYC 機能抑制が示唆された(図4)。

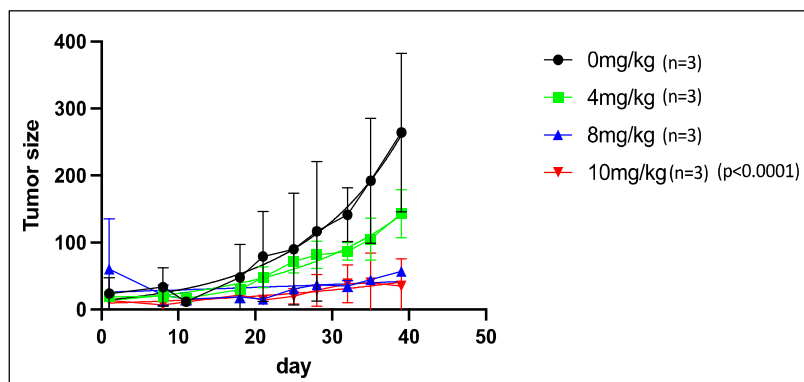


図 3: BET 抑制剤によるゼノクラフト試験

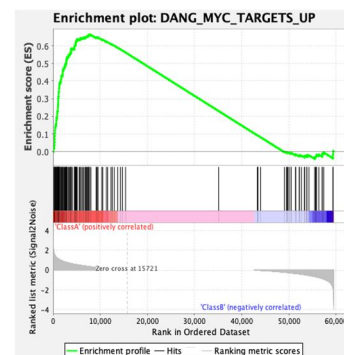


図 4: BET 抑制剤による滑膜肉腫組織での MYC 関連遺伝子発現量の変化

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤達男
2. 発表標題 BETは滑膜肉腫特異的発現融合タンパク質SS18-SSXと相互作用を行う分子標的である
3. 学会等名 第53回日本整形外科学会骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	中田 英二  (Nakata Eiji)  (10649304)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・講師   (15301)	滑膜肉腫臨床研究開発状況の調査
研究分担者	大槻 剛巳  (Otsuki Takemi)  (40160551)	川崎医科大学・医学部・教授   (35303)	実験データの検証
研究分担者	大内田 守  (Ouchida Mamoru)  (80213635)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授   (15301)	研究総括に向けての実験データの統括

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------