



令和 6 年 3 月 27 日

悪性末梢神経鞘腫で腫瘍が悪性化するメカニズムの1つを新たに発見

◆発表のポイント

- ・悪性末梢神経鞘腫瘍⁽¹⁾は非常に稀な悪性腫瘍ですが、手術後の再発や多臓器への転移をしやすく、医療技術が進歩した現代でも未だに予後の悪い悪性腫瘍の1つです。
- ・私たちは、ある2つのタンパク質が相互作用することによって、がん細胞が周囲へ浸潤、転移しやすい形態に変化することを新たに発見しました。
- ・タンパク質の相互作用を阻害することで、がんの悪性化を抑える新規のがん治療薬開発への応用が期待されます。

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科の梶平将太大学院生、岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）組織機能修復学の宝田剛志教授、高尾知佳講師、山田大祐研究准教授、大曾根達則助教、整形外科学：尾崎敏文教授、藤原智洋講師、運動器医療材料開発講座の国定俊之教授、運動器外傷学講座の中田英二准教授、細胞生物学の阪口政清教授らの研究グループは、悪性末梢神経鞘腫瘍において腫瘍が悪性化するメカニズムの1つを発見しました。研究成果は、国際科学誌「*British Journal of Cancer*」の Research Article として掲載されました。

今回私たちは、2つのタンパク質の相互作用により腫瘍が悪性化するメカニズムの1つを新たに発見しました。この相互作用を阻害することによって、がんの悪性化を抑えることができる可能性が示唆され、今までにない新規のがん治療薬の開発に応用されることが期待されます。

◆研究者からのひとこと

予後不良な悪性腫瘍の1つである悪性末梢神経鞘腫瘍の治療薬開発を目指し、これまで研究を行ってきました。この研究が少しでも患者様の治療につながるものになればと期待しています。



梶平大学院生



■発表内容

<現状>

悪性末梢神経鞘腫瘍は非常に稀な腫瘍ですが、局所再発および遠隔転移の発生率が高く、5年生存率は、積極的な手術、大量補助化学療法、放射線療法などの集学的治療を行っても、約40%にすぎないと報告されています。既存の分子標的薬のような代替治療戦略も奏功せず、治療成績の改善はほとんどありません。本疾患の患者様の予後を改善するためには、新規治療が必要なことは明確であり、そのためには悪性末梢神経鞘腫瘍細胞の浸潤と増殖を支える分子メカニズムを解明することが重要と考え、新規治療標的を同定することを目指しました。

<研究成果の内容>

胎生期に四肢の形成に重要であると言われている PRRX1⁽²⁾が、特定の悪性腫瘍において過剰に発現していると近年報告が増えています。研究者らのグループは特に神経系の腫瘍において悪性になるほど PRRX1 が多く発現していることを発見しました(図1)。次に悪性末梢神経鞘腫瘍の細胞レベルで PRRX1 をノックダウン、あるいは過剰発現させることにより PRRX1 の働きを解析したところ、PRRX1 は細胞の形を変化させ転移しやすい状態になる(上皮間葉転換⁽³⁾)ことを確認しました(図2)。さらに PRRX1 のメカニズムを解析すると、PRRX1 は TOP2A⁽⁴⁾ というタンパク質と結合することで、協調して転移能力を高めることを新たに発見しました(図3)。TOP2A は抗がん剤のターゲットとして長く研究されてきたタンパク質であり、現在までに多くの抗がん剤が作られています。しかし、TOP2A は正常な細胞にも発現しているため様々な副作用が問題となってきました。

今回研究者らのグループは PRRX1 と TOP2A のタンパク質間相互作用⁽⁵⁾ を新たに発見したことで、抗がん剤の対象をタンパク質そのものではなく、相互作用のみを阻害することで従来よりも副作用の少ない新規治療標的となる可能性を見出しました。さらに PRRX1 と TOP2A の発現が高い悪性腫瘍は今回の研究対象の悪性末梢神経鞘腫瘍だけでなく、膵癌や神経膠芽腫、肺小細胞癌も PRRX1 と TOP2A の発現が高いため、その他の予後不良な悪性腫瘍への応用にも期待されます。

図 1.

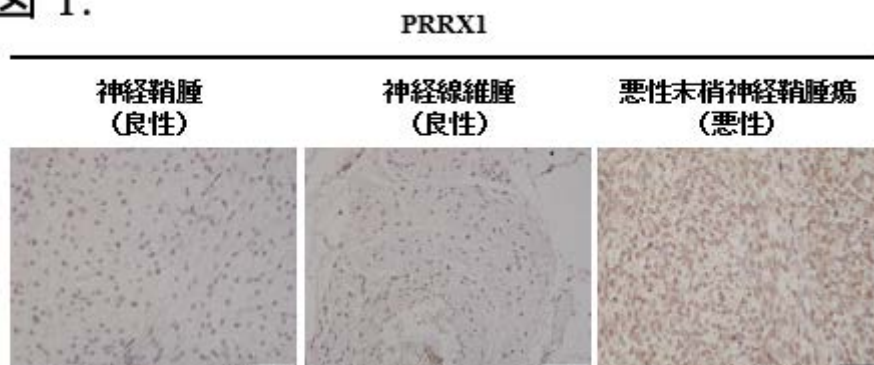


図 2.

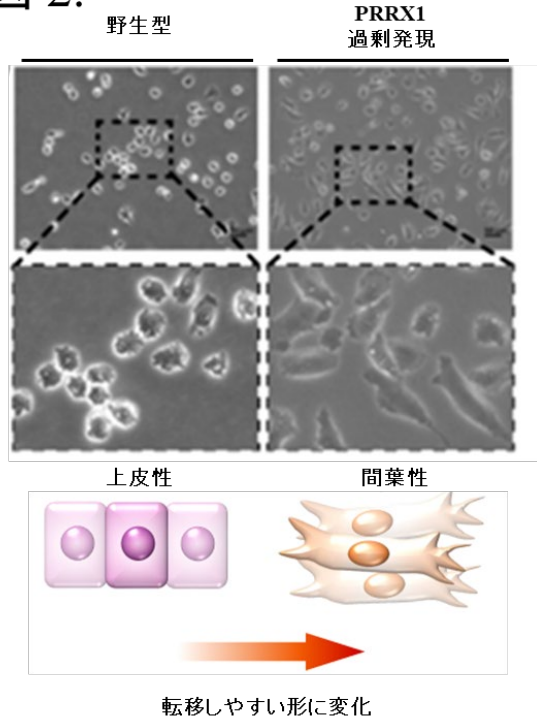
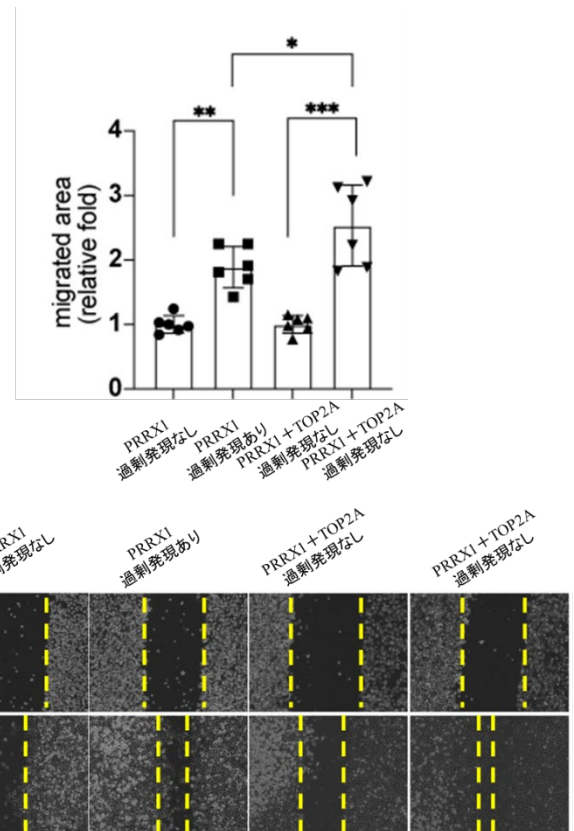


図 3.



<社会的な意義>

悪性末梢神経鞘腫瘍は局所再発や転移率が高く、予後不良な難治性癌の1つです。現在に至っても有効な治療法に乏しい状態が続いています。今回私たちは、悪性末梢神経鞘腫瘍の腫瘍の悪性化に関連するメカニズムの1つを新たに発見したことで、今までにない治療標的となりうる可能性があり、新規治療薬開発につながると期待されます。

■論文情報

論文名 : **PRRX1-TOP2A interaction is a malignancy-promoting factor in human malignant peripheral nerve sheath tumors**

掲載紙 : *British Journal of Cancer*

著者 : Shota Takihira, Daisuke Yamada, Tatsunori Osone, Tomoka Takao, Masakiyo Sakaguchi, Michiyuki Hakozaki, Takuto Itano, Eiji Nakata, Tomohiro Fujiwara, Toshiyuki Kunisada, Toshifumi Ozaki, Takeshi Takarada

DOI : 10.1038/s41416-024-02632-8

URL : <https://www.nature.com/articles/s41416-024-02632-8>



PRESS RELEASE

■研究資金

本研究は、科学研究費補助金（基盤研究 C(21K07178, 21K07192, 22K09401)、若手研究(23K14384)、上原記念生命科学財団（202120121）、武田科学振興財団（2022045851）、小林がん学術振興会（2022ER001）、日本医療研究開発機構（DNW-22022）、創発的研究支援事業（JPMJFR225H）の支援を受けて実施しました

■関連出願特許

名 称：PRRX1 と TOP2A のタンパク質間相互作用と、その阻害薬物

出願番号：特願 2022-158515 号

出 願 日：2022 年 9 月 30 日

出 願 人：国立大学法人岡山大学

■補足・用語説明

- (1) 悪性末梢神経鞘腫瘍：手や足などの末梢神経から発生する悪性腫瘍。約 50%は神経線維腫症 1 型と呼ばれる遺伝性疾患（常染色体顕性遺伝）で発生する神経線維腫から続発する。
- (2) PRRX1：細胞の核内に存在するタンパク質。DNA と結合して遺伝子の活性を調節する働きがある転写因子として知られる。特に胎生期における四肢の発生に関与するとの報告が多いが、近年、特定の悪性腫瘍における関連性が報告され始めている。
- (3) 上皮間葉転換：上皮性の細胞（その場にとどまって増殖しようとする）が間葉性の細胞（周囲の細胞とくっつこうとせず移動しようとする）へと変化する過程。
- (4) TOP2A（トポイソメラーゼ 2A）：細胞分裂などで DNA が絡まった際に、ほどいてもつれを解消する作用のある核内タンパク質。特に活発に細胞分裂をしているがん細胞で多く存在しているため、TOP2A を阻害する抗がん剤（ドキソルビシン、エトポシドなど）は様々な悪性腫瘍で使用される。
- (5) タンパク質間相互作用：生体内のタンパク質分子間に起こる相互作用。生存に重要な役割を担っている。悪性腫瘍などの重大な病気の原因となるものも少なくない。病気に関わるタンパク質間相互作用を阻害することは、創薬における新たなアプローチ法として注目されている。



<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院医歯薬学域（医）
組織機能修復学分野
教授 宝田剛志
（電話番号） 086-235-7407



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。