

## 平成 26 年度 共同研究報告書

研究課題	滑膜肉腫原因遺伝子産物の分子機能からの腫瘍起源細胞の探求	
研究区分	一般共同研究	
研究代表者	所属	京都大学・再生医科学研究所
	氏名	講師・加藤 友久
受け入れ教員名	氏名	近藤 亨
研究目的	<p>滑膜肉腫は、染色体相互転座によって生じる融合遺伝子 <i>SS18-SSX</i> が疾患発症の原因であることが知られているが、病態発症の分子機序の詳細や起源細胞については未解明な点が多い。申請者等は、これまでに、融合遺伝子産物の分子機能に関して、エピジェネティック制御の破綻を介して遺伝子発現を攪乱することを明らかにしてきた。また、融合遺伝子産物の相互作用因子としてヒストンアセチル基転移酵素 (HAT) を同定し、エピジェネティック制御の破綻と滑膜肉腫発症の分子的基盤を明らかにしてきた。本共同研究では、滑膜肉腫の起源細胞について遺伝子発現プログラムの側面からアプローチすることを目的とする。</p>	
研究内容・成果	<p>細胞がん化は一般的に多段階に蓄積する遺伝的変異によって起こることが知られている。しかし、一部の血液がんや軟部肉腫の中には相互転座によって生じた融合遺伝子が生じるだけで細胞のがん化が起こる。実際、滑膜肉腫 (synovial sarcoma 以後 SS と略) では、融合遺伝子を発現することで滑膜肉腫を発症するマウスモデルの作製が Capecchi 等のグループにより報告されている (Haldar <i>et al.</i>, 2007, <i>Cancer Cell</i>)。SS 発症の分子機序としては、原因融合遺伝子産物である <i>SS18-SSX</i> がエピジェネティック制御に関与すると考えられている。申請者等は、SS において特異的に発現がみられる <i>FZD10</i> 遺伝子の発現を指標に <i>SS18-SSX</i> の機能解析を行い、<i>SS18-SSX</i> が細胞の背景 (cell context) に依存してクロマチンの修飾状態を変換することによって遺伝子発現の制御の変化をもたらしていることを明らかにした (Tamaki <i>et al.</i>、論文投稿準備中)。この成果を発展させ、申請者等は、<i>SS18-SSX</i> と相互作用するタンパクの探索を行い、ヒストンアセチル基転移酵素 (HAT) を同定し、SS 発症の分子基盤の実体について明らかにしてきた。一方、SS の治療を考える上では、その起源細胞の同定が不可欠である。SS はその遺伝子発現のプロファイリングから、同じ軟部腫瘍である悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST) に似た遺伝子発現パターンを示すことが明らかになっている。MPNST は、その起源細胞がシュワン細胞であり神経堤由来の細胞がその起源であることが分かっている。今回、我々が同定した <i>SS18-SSX</i> と相互作用する HAT の dominant-negative 型変異体を滑膜肉腫細胞株に</p>	

	<p>導入すると、非常に興味深いことに、神経幹細胞にて発現、機能する遺伝子群の発現が低下することが明らかとなった。この結果は、滑膜肉腫発生の分子機構だけでなく、遺伝子発現プログラムのプロファイリングから滑膜肉腫の起源細胞を明らかにできる可能性を示唆するものである。</p>
<p>成果</p>	<p><b>【学会報告】</b></p> <p>■発表者名 Sakura Tamaki, Makoto Fukuta, Kazuo Hayakawa, Yonghui Jin, Sho Hineno, Makoto Ikeya, Tomohisa Kato and Junya Toguchida</p> <p>■発表タイトル Cellular Context is important factor for the SS18-SSX-mediated transcriptional regulation</p> <p>■学会名 2014 Annual Meeting, Connective Tissue Oncology Society</p> <p>■開催場所 Berlin, Germany</p> <p>■開催日 October 15 - 18, 2014</p> <p>■発表形態 Poster</p> <p>■発表者名 玉置さくら、福田誠、早川和男、金永輝、日根野翔、Knut Wortjen、池谷真、加藤友久、戸口田淳也</p> <p>■発表タイトル 細胞背景は滑膜肉腫特異的融合タンパク SS18-SSX を介したエピジェネティック制御において重要である</p> <p>■学会名 第 37 回日本分子生物学会年会</p> <p>■開催場所 パシフィコ横浜（横浜市）</p> <p>■開催日 2014 年 11 月 25 日～ 27 日</p> <p>■発表形態 ポスター</p> <p><b>【論文発表】</b></p> <p>■発表者名 Kobayashi, K., Toguchida, J, Karin, M. and Kato, Jr., T.</p> <p>■論文名</p>

	<p>IKK<math>\beta</math> in postnatal perichondrium remotely controls endochondral ossification of growth plate through down-regulation of MCP-5.</p> <p>■掲載雑誌名 Cell Death &amp; Differentiation</p> <p>■日付・巻・号 doi:10.1038/cdd.2014.192.</p>
	<p>【プロジェクト】 該当なし</p>
	<p>【新聞報道】 該当なし</p>