

令和6年度 共同研究報告書

研究区分		一般共同研究		
研究課題名		小児難治性悪性軟部肉種に対する新規治療薬の探索		
新規・継続の別		新規・継続		
研究代表者	所属	東京慈恵会医科大学 小児科学講座	40歳 以下○	35歳 以下○
	職名・氏名	教授 大石 公彦		
研究分担者 (適宜行を追加して下さい)	所属	東京慈恵会医科大学小児科	/	/
	職名・氏名	准教授 秋山 政晴		
	所属	東京慈恵会医科大学小児科	/	/
	職名・氏名	助教 本間 大器	○	○
受け入れ教員	職名・氏名	遺伝子病制御研究所 がん制御学分野 教授 園下将大		
概要 (100～150字程度)		<p>がんは小児の病死原因の第1位で、悪性脳腫瘍は血液腫瘍に次いで罹患者数が多い。小児脳腫瘍のうち、悪性ラブドイド腫瘍(Malignant rhabdoid tumor:MRT)は最も予後の悪い代表的な難治がんで、病態進行が著しく早くその制御は極めて困難である。現在までに確立された治療戦略は皆無であり、本研究では、MRTの発生機序の解明と新規治療薬シーズの創出を実現し、人類社会の福祉向上と学術振興の双方への貢献を目指す。</p>		
研究目的 (300字程度)		<p>小児期発症の難治性悪性軟部肉腫は、発症時期が早く特徴的な遺伝子異常を伴う難治疾患である。現在の治療法は、化学療法、外科的治療、放射線治療を組み合わせた集学的治療だが、このがんの多くは顕著な化学療法抵抗性を示し、小児がんの中で最も予後不良である。また外科的治療においても、十分な安全域を確保した根治的切除は困難で、多発性の転移を認めることが多い。これらの状況から、本疾患の予後改善は極めて緊急性の高い福祉課題となっており、早期診断と低毒性かつ高い抗腫瘍効果を発揮する新規分子標的療法の開発が切望されている(Lawrence W et al. Curr Probl Surg 1989)(Sultan I et al., Pediatr Blood Cancer. 2010)。そこで本研究で申請者は、小児期発症の難治性悪性軟部腫瘍の中でも、1) 遺伝性網膜芽細胞腫に続発する蜂巣型横紋筋肉腫、2) 神経線維腫症1型に生じた悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、3) 悪性ラブドイド腫瘍に対する有効な新規治療薬シーズの創出を目指す。これらの疾患は遺伝学的素因を有していることが多く、さらに持続感染や慢性炎症による腫瘍微小環境の変化が腫瘍形成の促進、悪性転化、治療抵抗性の獲得などに寄与すると考えられる。そのため本研究の推進により、感染や慢性炎症が腫瘍微小環</p>		

	<p>境を介して難治がんの発生や治療抵抗性の成立に寄与する機構の解明やその阻害に立脚した新規治療薬シーズ開発に有用な知見を獲得できると期待される。これらを通じて申請者は、学術振興と人類社会の福祉向上の双方に貢献することを目指す。</p>
<p>研究内容・成果 (1000 字程度・Web 会議の回数も記載)</p>	<p>悪性ラブドイド腫瘍は、体のあらゆる場所から発生する極めて悪性度の高い軟部組織腫瘍である。患者腫瘍では INI1 蛋白の低下または欠失が観察される。この腫瘍の解析には、<i>INI1 (SMARCB1)</i> のハエオトルソログの <i>snr1</i> に対する siRNA をコードする UAS-<i>snr1</i>^{dsRNA} ハエとハエのグリア細胞特異的に GAL4 活性を示す <i>repo-GAL4</i> ハエを入手・交配し、グリア細胞特異的に <i>snr1</i> をノックダウンする悪性ラブドイド腫瘍遺伝子型モデルハエを作出する。そして、これを活用した遺伝学スクリーニングにより新規治療標的を網羅的に同定し、その特異的阻害剤の化合物スクリーニングにより新規治療薬シーズの探索を行う。</p> <p>令和 6 年度は、悪性ラブドイド腫瘍患者で高率に観察される <i>INI1 (SMARCB1)</i> の機能欠失性変異をハエのグリア細胞で模倣したモデルハエの作出に取り組んだ。現在 GAL4/UAS システムを構成する UAS-<i>snr1</i>^{dsRNA} ハエ、<i>repo-GAL4</i> ハエを入手し、表現型解析を進めている。また、モデルハエを活用して新規治療標的候補を同定した後この候補の発現や活性化状態の評価に使用する <i>SMARCB1</i> 欠失悪性ラブドイド腫瘍臨床検体の検索と整備を、東京慈恵会医科大学小児科学講座やその関連病院において実施した。</p> <p>また定期的なミーティングを実施しており、令和 6 年度は対面ミーティングを 2 回実施し、定期的にメールでのやり取りを行った。</p>
<p>成果</p>	<p>【学会発表】 特記事項なし</p> <p>【論文発表】 特記事項なし</p> <p>【新聞報道】 特記事項なし</p> <p>【学位取得者】 特記事項なし</p>